

Συνήθεις κακοήθεις όγκοι σε παιδιά και εφήβους: Σύνοψη των απεικονιστικών ευρημάτων και διαγνωστική προσέγγιση

Σπυριδόπουλος Ν. Θεμιστοκλής¹, Νικολοπούλου Αθηνά¹, Πετρά Μαριάννα²,
Στρατηγοπούλου Αθανασία¹, Χάγερ Ιωάννης², Ευλογιάς Νικόλαος¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κακοήθεις οστικοί όγκοι αποτελούν σχετικά σπάνιες οντότητες που εμφανίζονται στον αναπτυσσόμενο σκελετό των παιδιατρικών ασθενών. Κατά κύριο λόγο αφορούν το οστεοσάρκωμα, το σάρκωμα Ewing, το λέμφωμα των οστών και τις δευτεροπαθείς οστικές εντοπίσεις. Γενικά, οι πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκοι των οστών μπορεί να έχουν σκληρυντικά, λυτικά ή μεικτής υφής χαρακτηριστικά στην ακτινογραφική απεικόνιση, διαβρώνουν τον οστικό φλοιό και προκαλούν συνήθως έντονη περιοστική αντίδραση, συχνά επεκτεινόμενοι και στα περιβάλλοντα μαλακά μόρια. Δύναται να διηθούν επιχώριους και απομακρυσμένους λεμφαδένες και να προκαλούν μεταστατική νόσο, επεκτεινόμενοι αιματογενώς κυρίως στους πνεύμονες. Η πρόγνωση τους εξαρτάται από την ιστολογική ταυτότητα της βλάβης, το μέγεθος και την

εντόπισή της, καθώς και από την παρουσία μεταστάσεων. Η εισαγωγή, ωστόσο, σύγχρονων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και η ευρεία χειρουργική εξαίρεση των αλλοιώσεων έχουν βελτιώσει την πενταετή επιβίωση, ανοίγοντας νέους δρόμους σε μια πιο μοριακή προσέγγιση και ανάπτυξη θεραπειών βασισμένων στο μοριακό προφίλ των όγκων αυτών.

Λέξεις – Κλειδιά: Κακοήθης, οστά, όγκος, βλάβη, παιδιά

1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Οι κακοήθεις όγκοι των οστών παρατηρούνται στον παιδιατρικό πληθυσμό πιο σπάνια σε σχέση με τους καλοήθεις οστικούς όγκους, οι οποίοι αποτελούν την πλειοψηφία των οστικών βλαβών (85%). Συγκεκριμένοι ιστολογικοί τύποι αφορούν τα παιδιά και τους νεαρούς ενήλικες, με σημαντικότερους το οστεοσάρκωμα και το σάρκωμα Ewing. Τα οστικά σαρκώματα εντοπίζονται συνήθως σε περιοχές ταχείας αύξησης των οστών (κοντά στο συζευκτικό χόνδρο). Η πρώτη διάγνωση, η τεκμηρίωση της εντόπισης και του μεγέθους της αλλοίωσης, η παρουσία διήθησης των επιχώριων μαλακών μορίων ή απομακρυσμένων μεταστάσεων της νόσου, αποτελούν τα κύρια δεδομένα για τη σταδιοποίηση και χάραξη της θεραπευτικής αντιμετώπισής τους. Το μέγεθος της βλάβης δίνει μια

¹Ακτινολογικό Τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Παιδων Πεντέλης

²Τμήμα Ορθοπαιδικής Παιδων Γενικού Νοσοκομείου Παιδων Πεντέλης

Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Θ.Ν. Σπυριδόπουλος, Ακτινοδιαγνώστης
Ακτινολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Παιδων Πεντέλης



Εικόνα 1. Ακτινογραφία γόνατος (F): Σκληρυντική αλλοίωση στο εγγύς τμήμα της κνήμης (επίφυση - διάφυση) με λύση του φλοιού και περιοστική αντίδραση.



Εικόνα 2. Ακτινογραφία γόνατος (P): Σκληρυντική αλλοίωση στην οπίσθια επιφάνεια του περιφερικού μηριαίου.

αδρή πρόγνωση της επιθετικότητας, με το όριο των 5 και 8cm, να αποτελούν ενδεικτικό όριο αυξημένης πιθανότητας κακοήθειας για μία μάζα μαλακών μορίων και το οστικό σάρκωμα, αντίστοιχα. Κατά τη διερεύνηση μιας πιθανής κακοήθους οστικής αλλοίωσης θα πρέπει να συμπεριλαμβάνουμε στη διαφορική μας διάγνωση και τα σαρκώματα των μαλακών μορίων (STSs = Soft Tissue Sarcomas, με αντιπροσωπευτικότερο το ραβδομυοσάρκωμα), τα οποία εκδηλώνονται σαν σκληρή ψηλαφητή μάζα, που δεν είναι ευκίνητη και συνήθως εντοπίζονται βαθύτερα της εν τω βάθει περιτονίας.

Η εκτίμηση και αξιολόγηση του παιδιατρικού ασθενή με πιθανή κακοήθη οστική βλάβη, περιλαμβάνει την κλινική εξέταση, σε συνδυασμό με αιματολογικές και απεικονιστικές εξετάσεις, βιοψία της ύποπτης αλλοίωσης, σταδιοποίηση και διαμόρφωση του θεραπευτικού πλάνου. Τα σημεία και συμπτώματα των κακοήθων οστικών όγκων περιλαμβάνουν ψηλαφητή μάζα, τοπική διόγκωση, άλγος προοδευτικά επιδεινούμενο, άλλοτε διαφορετικής χρονικής διάρκειας

και συχνά νυκτερινό, τοπική ευαισθησία και πιθανώς ακαμψία (επώδυνη κίνηση, ιδίως αν εντοπίζονται κοντά σε άρθρωση) και παθολογικά κατάγματα. Τα συστηματικά συμπτώματα όπως εμπύρετο, κόπωση και απώλεια βάρους παρατηρούνται πιο σπάνια, με την εξαίρεση του σαρκώματος Ewing. Σε πολλές περιπτώσεις, η οστική κακοήθεια διαπιστώνεται αρχικά ως τυχαίο ακτινολογικό εύρημα.

Η απεικόνιση και ιδίως ο ακτινογραφικός έλεγχος αποτελεί το πιο σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο, καθώς προσδίδει υψηλό δείκτη υποψίας και χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την εντόπιση, το είδος και το μέγεθος της βλάβης, την περιοστική αντίδραση και την επέκτασή της στα μαλακά μόρια. Απαιτείται ενδεδειγμένη και συστηματικός έλεγχος στη διερεύνηση πιθανών αλλοιώσεων στην περιοχή της πυέλου και της ωμοπλάτης, καθώς ακόμη και μεγάλες οστικές βλάβες μπορεί να διαλάθουν της διάγνωσης στον ακτινογραφικό έλεγχο. Σε κάθε περίπτωση ελέγχου μιας οστικής αλλοίωσης, θα πρέπει στην τελική αναφορά του ακτινοδιαγνώστη να δίδονται απαντήσεις στις ε-

ξής τέσσερις ερωτήσεις «κλειδιά» (κατά Enneking): 1) Πού εντοπίζεται ο όγκος; (ανατομική εντόπιση: μακρό ή πλατύ οστού, επίφυση/μετάφυση/διάφυση, μυελικός αυλός, ενδοφλοιϊκά, στην επιφάνεια οστού). Με βάση την εντόπιση όγκου και την ηλικία ασθενούς, μπορεί ο γιατρός να διαμορφώσει ήδη έναν κατάλογο διαφορικών διαγνώσεων. 2) Τι κάνει ο όγκος στο οστό; Υπάρχει οστική διάβρωση; Αν υπάρχει, τι τύπου είναι; Η απάντηση στην ερώτηση αυτή προσδιορίζει την επιθετικότητα της βλάβης. 3) Τι κάνει το οστό στον όγκο; Υπάρχει περιοσική ή ενδο-οστική αντίδραση; Είναι συνεχόμενη (continuous); Έχει σαφή όρια (sharply defined); Η περιοσική αντίδραση αντικατοπτρίζει τις προσπάθειες του οστού να περιορίσει τη βλάβη. 4) Υπάρχουν ενδογενή χαρακτηριστικά μέσα στον όγκο που δίνουν ενδείξεις για την ιστολογική του μορφή; Υπάρχει σχηματισμός οστού από τον όγκο; Υπάρχει επασβέσωση/αποσιτάωση (calcification); Είναι η βλάβη εξολοκλήρου ακτινοδιαγνωστική;

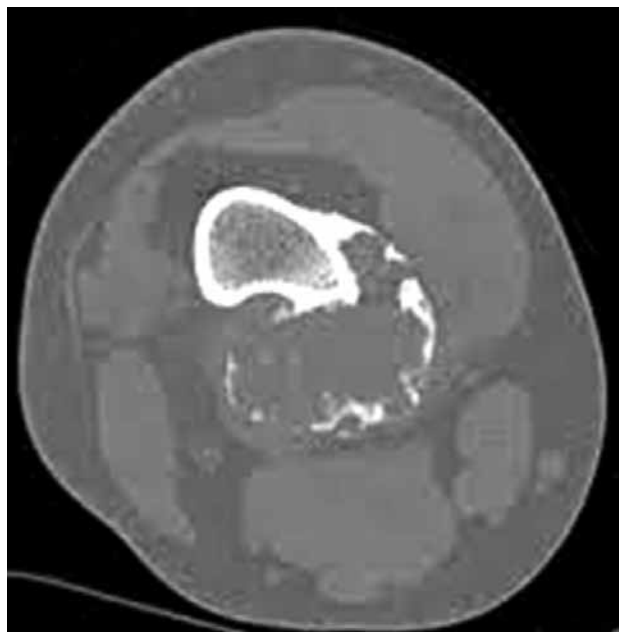
Εκτός από τον κλασσικό ακτινογραφικό έλεγχο σημαντικό ρόλο στην απεικόνιση των κακοήθων όγκων των οστών κατέχουν η αξονική (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI), καθώς επίσης και το σπινθηρογράφημα των οστών. Πιο συγκεκριμένα, η CT αποτελεί τη μέθοδο εκλογής στην ανίχνευση απομακρυσμένων εντοπίσεων της νόσου (απαραίτητη στη σταδιοποίηση), ενώ μπορεί να εφαρμοστεί και στην περίπτωση καθοδηγούμενης βιοψίας. Το σπινθηρογράφημα Tc-99 μπορεί να δώσει πληροφορίες για το ενδο-οστικό μέγεθος της βλάβης, δεν είναι τόσο ακριβές όσο η MRI, παρόλα αυτά είναι πολύ χρήσιμο στον έλεγχο ολόκληρου του σκελετού για μη διαγνωσμένες (occult) οστικές αλλοιώσεις. Τέλος, η MRI αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής για τη σταδιοποίηση της νόσου τοπικά, συμπεριλαμβάνοντας τον έλεγχο της πιθανής επέκτασης της νόσου στις παρακείμενες αρθρώσεις και τα μαλακά μόρια, καθώς και την ενδεχόμενη συμμετοχή των νευραγγειακών δομών.¹ Σε κάθε περίπτωση, η τελική διάγνωση και τεκμηρίωση τίθεται με τη βιοψία της βλάβης. Η σταδιοποίηση των οστικών όγκων (συντά κατά Enneking) σε όγκους χαμηλής ή υψηλής κακοήθειας, τοπικούς ή με επέκταση στα μαλακά μόρια και μεταστατικούς όγκους παίζει ρόλο στη διαμόρφωση θεραπευτικού πλάνου και στην εξατομικευμένη επιλογή της καταλληλότερης κάθε φορά θεραπείας.

Η χειρουργική θεραπεία στοχεύει στην εκρίζωση (χειρουργική αφαίρεση με ευρέα όρια) της τοπικής βλάβης και τη διατήρηση της λειτουργικότητας του

οστού ή του προσβεβλημένου μέλους. Η χημειοθεραπεία μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στη θεραπεία μειώνοντας το μέγεθος της βλάβης, περιορίζοντας το περιεσπαστικό οίδημα και δίνοντας τη δυνατότητα επανεκτίμησης του όγκου και της ανταπόκρισής του σε αυτήν. Η ακτινοθεραπεία έχει μικρότερο συγκριτικά ρόλο στη θεραπεία των κακοήθων νεοπλασμάτων των οστών (με εξαίρεση το σάρκωμα Ewing), ενώ χρησιμοποιείται συνήθως επικουρικά μιας και ιδιαίτερα σε παιδιατρικούς ασθενείς δύναται να προκαλέσει σημαντική τοξικότητα. Η χειρουργική θεραπεία εξαρτάται από την ηλικία του ασθενή, την εντόπιση, το μέγεθος και την πρόγνωση της βλάβης, ενώ περιλαμβάνει την τοπική εκτομή της νεοπλασματικής εστίας έως και τον ακρωτηριασμό του προσβεβλημένου μέλους.

Η αιτιοπαθογένεια των κακοήθων οστικών νεοπλασμάτων τελεί υπό συνεχή έρευνα. Μόνο 2 στα 10 παιδιά που αναπτύσσουν κακοήθη όγκο των οστών έχουν κάποιο οικογενειακό ιστορικό. Η συχνότερη ηλικία διάγνωσης των νεοπλασμάτων αυτών είναι τα 14 έτη, μία περίοδος ταχείας ανάπτυξης των οστών και συμμετοχής, κατά την οποία οι έφηβοι συμμετέχουν συχνά σε αθλητικές και άλλες φυσικές δραστηριότητες. Η πρόοδος στα πεδία της βιοχημείας, της μοριακής βιολογίας και της βιοτεχνολογίας ενδέχεται να επιτρέψει στους ερευνητές και

Εικόνα 3. Αξονική Τομογραφία κνήμης: Μεικτής υφής αλλοίωση που εξορμάται από την οπίσθια επιφάνεια της κνήμης, φαίνεται ότι προσφύεται στο φλοιό και επεκτείνεται στα γύρω μαλακά μόρια.



τους κλινικούς ιατρούς να χρησιμοποιήσουν βιολογικούς δείκτες για την πρόβλεψη σε πρώιμο στάδιο οστικών όγκων στα παιδιά, είτε να επιλέξουν την κατάλληλη κάθε φορά θεραπεία σε περίπτωση προχωρημένης νόσου. Το μέλλον λοιπόν της έγκαιρης διάγνωσης και πρόγνωσης έγκειται στην ανεύρεση των αντίστοιχων καρκινικών δεικτών, τη χρήση εφαρμογών της μοριακής βιολογίας στην εκτίμηση των διαφόρων προγνωστικών παραγόντων και στο σχεδιασμό θεραπειών βασισμένων στο μοριακό προφίλ των όγκων αυτών.²

2. ΣΥΧΝΟΤΕΡΟΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΣΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ

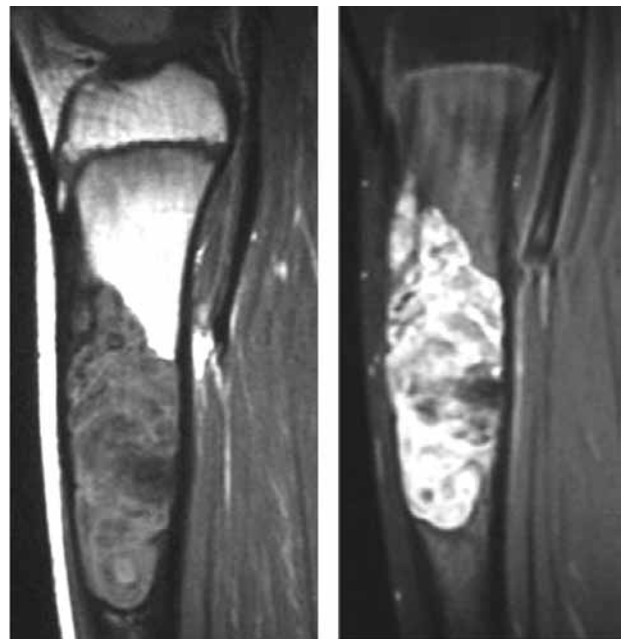
Οστεοσάρκωμα: Αποτελεί το συχνότερο κακόηθες πρωτοπαθές νεόπλασμα των οστών (21%), προσβάλλει κυρίως άτομα ηλικίας 10-30 ετών, χωρίς να παρουσιάζει αξιόλογη διακύμανση της συχνότητάς του στα δύο φύλα.⁹ Εντοπίζεται συνήθως στη μετάφυση των μακρών οστών και στους μισούς περίπου ασθενείς εντοπίζεται στην περιφερική μετάφυση του μηριαίου και την κεντρική μετάφυση της κνήμης. Κλινικά, το οστεοσάρκωμα εκδηλώνεται με άλγος που προηγείται της διαπίστωσης ύπαρξης μάζας από μερικές εβδομάδες μέχρι 2-3 μήνες. Ο ασθενής δεν έχει συστηματικά συμπτώματα και συνήθως αισθάνεται καλά. Η μάζα είναι ελαφρώς ευαίσθητη, όχι ευκίνητη

στην ψηλάφηση και καθηλωμένη στο οστόν, αλλά όχι φλεγμαίνουσα. Η γειτονική άρθρωση μπορεί να εμφανίζει ήπιο περιορισμό στην κίνηση. Η υπόλοιπη κλινική εξέταση είναι φυσιολογική, με την εξαίρεση (πολύ σπάνια <1%) του ασθενούς που παρουσιάζεται με σκελετικές μεταστάσεις ή πολλαπλό εστιακό οστεοσάρκωμα (multiple focal osteosarcoma). Εργαστηριακά παρατηρείται σε 50% των ασθενών αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης (εξαιρετικά υψηλή τιμή αλκαλικής φωσφατάσης σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση) και 25% ασθενών έχουν αυξημένα επίπεδα LDH (τα οποία σχετίζονται επίσης με χειρότερη πρόγνωση).

Η ακτινογραφική εικόνα μπορεί να είναι διαγνωστική σε πολλές περιπτώσεις (Εικόνα 1). Η τυπική βλάβη εντοπίζεται στη μετάφυση, αφορά στον αυλό του οστού, είναι είτε λυτική (ακτινοδιαυγαστική/radiolucent) είτε βλαστική (ακτινοσκοιερή/radiodense), εμφανίζει εξω-οστικό στοιχείο και περιοστική αντίδραση που υποδηλώνει ταχεία αύξηση (εικόνα ακτίνων ηλίου ή τριγώνου Codman). Τα περισσότερα οστεοσαρκώματα έχουν κι ένα συστατικό μαλακών μορίων, ασαφούς (fluffy) πυκνότητας, όπως του νεοπλαστικού οστού, σε άμεση γεινίαση με την πιο εμφανή οστική βλάβη. Τα οστεοσαρκώματα που αποτελούνται πρωτίτως από χόνδρινο ή ινώδη ιστό είναι σχεδόν αμιγώς ακτινοδιαυγαστικά (radiolucent). Το τηλαγγειεκτατικό



Εικόνα 4. Ακτινογραφία βραχιονίου: Οστεολυτική εξεργασία στη διάφυση του εγγύς βραχιονίου, με διάβρωση του φλοιού, περιοστική αντίδραση και μάζα μαλακών μορίων.



Εικόνες 5 α, β. Μαγνητική τομογραφία κνήμης: α) εξεργασία χαμηλής έντασης σήματος (T1) με διάβρωση του οστικού φλοιού στη διάφυση της κνήμης β) η ίδια αλλοίωση με υψηλή ένταση σήματος σε ακολουθία T2 προσανατολισμού.

οστεοσάρκωμα, που αποτελεί ιστολογική παραλλαγή του κλασσικού υψηλής κακοήθειας οστεοσάρκωματος, μπορεί να διαγνωσθεί λανθασμένα ως ανευρυσματική κύστη ή γιγαντοκυτταρικός όγκος. Υπάρχουν 5 κύριοι ιστολογικοί τύποι του συμβατικού οστεοσάρκωματος: οστεοβλαστικό, χονδροβλαστικό, ινοβλαστικό, μικτό και τηλαγγειεκτατικό. Αυτοί οι όγκοι ταξινομούνται σε κλίμακα από 1 έως 3 ή από 1 έως 4. Ο κυρίαρχος τύπος κυττάρων προσδιορίζει και τον ιστολογικό υπότυπο. Ο όγκος αποτελείται από μείγμα νεοπλαστικών κυττάρων, αλλά θα πρέπει να περιέχει κακοήθη ατρακτοειδή (spindle) κύτταρα που παράγουν οστεοειδές.

Το σπινθηρογράφημα των οστών, η CT και η MRI συμβάλλουν καθοριστικά στη διάγνωση της βλάβης, με την τελευταία να αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τον καθορισμό των τοπικών ορίων της βλάβης, προ της χειρουργικής εξαίρεσής της. Στη διαφορική διάγνωση του οστεοσάρκωματος θα πρέπει να περιλαμβάνεται ο γιγαντοκυτταρικός όγκος καθώς και η ανευρυσματική οστική κύστη (για την περίπτωση δ.δ. του τηλαγγειεκτατικού οστεοσάρκωματος). Ο πόρος ενός προϋπάρχοντος κατάγματος θα μπορούσε να έχει παραπλήσια ευρήματα με το οστεοσάρκωμα στην ιστολογική εξέταση, για το λόγο αυτό είναι απαραίτητο να αποστέλλονται ένα σύντομο ιστορικό και οι συνοδές εργαστηριακές εξετάσεις μαζί με το ιστολογικό παρασκεύασμα της οστικής αλλοίωσης. Το οστεοσάρκωμα αποτελεί σχετικά επιθετικό νεόπλασμα, καθώς μεθίσταται πρώιμα, κυρίως με τη φλεβική κυκλοφορία στους πνεύμονες (στο 80-90% υπάρχουν ήδη πνευμονικές μεταστάσεις στους πνεύμονες κατά τη διάγνωση στους ενήλικες, ενώ οι μεταστάσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς κατά τη διάγνωση ανέρχονται περίπου στο 20% των περιπτώσεων).⁹ Συνήθως οι κακοήθειες του μυοσκελετικού συστήματος δίνουν μεταστάσεις αιματογενώς, σπανίως δε με το λεμφικό σύστημα. Οι πιο συχνοί τύποι που δίνουν λεμφογενώς μεταστάσεις είναι το επιθηλιοειδές σάρκωμα (16%), συνοβιακό σάρκωμα (15%), ραβδομυοσάρκωμα (13%), αγγειοσάρκωμα (13%). Για τον λόγο λοιπόν αυτό, ο ακτινολογικός έλεγχος των πνευμόνων και του υπόλοιπου σκελετού, καθώς και το σπινθηρογράφημα και η CT θώρακος θα πρέπει να ολοκληρώνουν τη διερεύνηση προ της απόφασης για τη θεραπεία.

Με το συνδυασμό έγκαιρης διάγνωσης, σύγχρονων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και ευρείας εκτομής του όγκου, ωστόσο, το ποσοστό της πενταετούς επιβίωσης έχει αυξηθεί σημαντικά (65-75% και ακόμη καλύτερα ποσοστά επιβίωσης έχουν καταγρα-

φεί σε περιπτώσεις ασθενών με ποσοστά >90% νέκρωσης του όγκου μετά τη χημειοθεραπεία). Αν και το οστεοσάρκωμα είναι πολύ σπάνια οντότητα σε ασθενείς μικρότερους των 5 ετών, εντούτοις φαίνεται να είναι πολύ επιθετικό σε αυτή την ηλικιακή ομάδα με υψηλή συχνότητα παρουσίας μεταστάσεων κατά τη διάγνωση και φτωχή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, ενώ η χειρουργική θεραπεία παραμένει μεγάλη πρόκληση.³

Παραφλοιϊκό (juxtacortical) οστεοσάρκωμα:

Αναπτύσσεται στην εξωτερική επιφάνεια του οστού ή σε στενή γεινίαση με αυτήν, συμπεριφέρεται διαφορετικά από τα οστεοσάρκωματα που αναπτύσσονται μέσα στο μυελικό αυλό. Συνήθως είναι λιγότερο επιθετικό τοπικά, έχει μικρότερο δυναμικό για απομακρυσμένες μεταστάσεις κι εμφανίζεται λιγότερο συχνά από το συμβατικό οστεοσάρκωμα. Με βάση μια παλιότερη ταξινόμηση διαιρούνται σε παροστικά και περιοστικά (αν και το πόσο διαφέρουν μεταξύ τους παραμένει αντικείμενο διαφωνιών). Το *παροστικό οστεοσάρκωμα* συνήθως εντοπίζεται στην οπίσθια επιφάνεια του περιφερικού μηριαίου κι αποτελείται από οστούν και χαμηλού βαθμού κακοήθειας ινώδη ιστό. Το *περιοστικό οστεοσάρκωμα* εντοπίζεται πιο συχνά στη διάφυση της κνήμης κι αποτελείται από οστούν και χόνδρο με κακοήθη ατρακτοειδή κύτταρα. Η σύγχρονη βιβλιογραφία συμπεριλαμβάνει και τους δύο αυτούς τύπους στο παραφλοιϊκό οστεοσάρκωμα, χαμηλής ή υψηλής κακοήθειας. Η ηλικία ασθενούς κατά τη διάγνωση εμφανίζει μεγαλύτερο εύρος (10-45 έτη) σε σχέση με το κλασσικό οστεοσάρκωμα υψηλής κακοήθειας, με τη μέση ηλικία διάγνωσης να είναι ελαφρώς μεγαλύτερη. Ο ασθενής συνήθως αναφέρει ανώδυνη, στερρή και μη-κινητή μάζα που περιορίζει την κίνηση της γειτονικής άρθρωσης (συνήθως του γόνατος). Η απλή ακτινογραφία είναι σχεδόν πάντα διαγνωστική, αλλά τα ευρήματα μπορεί να αποδοθούν λανθασμένα σε παραφλοιϊκό χόνδρωμα ή οστεοχόνδρωμα. Η βλάβη εξορμάται από το φλοιό, ο οποίος μπορεί να είναι φυσιολογικός ή να εμφανίζει πάχυνση (Εικόνα 2). Το παραφλοιϊκό οστεοσάρκωμα αγκαλιάζει (περιτυλίγει) το οστούν, με το περίσσειο να παρεμβάλλεται μεταξύ του όγκου και του παρακείμενου φλοιού κι αυτός ο τύπος ανάπτυξης παράγει ένα χαρακτηριστικό «σημείο κορδονιού» (string sign) στην ακτινογραφία, με μια λεπτή ακτινοδιαυγαστική (radiolucent) γραμμή μεταξύ της βλάβης και του οστικού φλοιού. Η ίδια η βλάβη είναι πυκνή με μορφή οσίτην ιστού. Υπάρχει αυξημένη πρόσληψη στο σπινθηρογράφημα με Tc-99. Η εικόνα στην CT είναι χαρακτηριστική

και επιτρέπει τη διαφοροδιάγνωση του παραφλοϊϊκού οστεοσαρκώματος από την εξόστωση (οστεοχόνδρωμα). Το παραφλοϊϊκό οστεοσάρκωμα προσφύεται στο φλοιό αυξανόμενο προς τα έξω στα γύρω μαλακά μόρια και μπορεί να προσβάλλει (invade) το φλοιό, αλλά ο φυσιολογικός φλοιός παραμένει ακέραιος (Εικόνα 3). Η εξόστωση εξορμάται από το φλοιό, κι ο φλοιός του φυσιολογικού οστού γίνεται ο φλοιός της εξόστωσης, με το μυελικό αυλό του οστού να επικοινωνεί με το μυελικό αυλό της εξόστωσης. Αυτές οι σχέσεις όπως και η ενδο-οστική επέκταση/όρια του όγκου φαίνονται καλύτερα στην MRI.

Η βιοψία του παραφλοϊϊκού οστεοσαρκώματος μπορεί να είναι δύσκολο να εκτιμηθεί σωστά, ιδίως αν ο κλινικός γιατρός δεν υποπτευθεί την κακοήθεια ή αν ο παθολογοανατόμος δεν εξετάσει την ακτινογραφία (καθώς με βάση την ιστολογική εικόνα μόνο, η βλάβη μπορεί να θεωρηθεί λανθασμένα ως εξόστωση). Αυτού του τύπου ο όγκος περισσότερο από άλλους όγκους διαγιγνώσκεται από την κλινική και ακτινολογική εικόνα κι η διάγνωση επιβεβαιώνεται από την ιστολογική εξέταση. Βλάβες με υψηλότερου βαθμού κακοήθεια, ιδίως αν εμφανίζουν συμμετοχή και του μυελικού αυλού, έχουν υψηλότερο κίνδυνο μεταστάσεων (συχνότερα στους πνεύμονες). Η αρχική χειρουργική αφαίρεση του όγκου είναι η ιδανική ευκαιρία για έλεγχο της νόσου χωρίς ακρωτηριασμό και οι περισσότεροι ασθενείς δεν χρειάζονται χημειοθεραπεία (εκτός αν η βλάβη εμφανίζει υψηλή κακοήθεια), με ποσοστά θεραπείας (με μόνο χειρουργική αφαίρεση του όγκου) περίπου 80%.

Σάρκωμα Ewing (Ewing Sarcoma- EWS) ή Περιφερικός Νευροεξωδερμικός Όγκος (Peripheral Neuroectodermal Tumor- PNET): Τα EWS/PNET θεωρούνται βασικά ο ίδιος όγκος κι εμφανίζουν και τα δύο χρωμοσωμική μετατόπιση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 11 και 22. Αποτελεί το πιο επιθετικό κακόηθες (και πιο θανατηφόρο) νεόπλασμα των οστών και το δεύτερο συχνότερο μετά το οστεοσάρκωμα (5%). Προσβάλλει συχνότερα άρρηνες ασθενείς (σε αναλογία 3:2) και εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα ηλικίας 5-30 ετών. Εντοπίζεται συνήθως στη διάφυση των μακρών οστών, συχνότερα (σε ποσοστό 20%) στο μηριαίο, ενώ η πύελος και το βραχιόνιο οστού αποτελούν επίσης συχνές εντοπίσεις. Κλινικά εκδηλώνεται με προοδευτικά επιδεινούμενο άλγος, μάζα μαλακών μορίων (σχετιζόμενη με την οστική βλάβη), που είναι ψηλαφητή, στερνή, θερμή, επώδυνη και μερικές φορές σφύζουσα. Ορισμένοι ασθενείς (αλλά όχι η πλειοψηφία) έ-

χουν συμπτώματα όπως πυρετό, απώλεια βάρους και καταβολή, ενώ η εργαστηριακή αύξηση των δεικτών φλεγμονής (λευκά αιμοσφαίρια και ΤΚΕ) μπορεί να οδηγήσουν λανθασμένα στη διάγνωση οστεομυελίτιδας. Ασθενείς με EWS/PNET και αυξημένα επίπεδα LDH εμφανίζουν επίσης χειρότερη πρόγνωση. Ακτινολογικά, το σάρκωμα Ewing φαίνεται σαν ανώμαλη οστεολυτική εξεργασία με διάβρωση του φλοιού από τον όγκο, μάζα μαλακών μορίων και περιοστική αντίδραση (Εικόνα 4, Εικόνες 5 α, β). Η περιοστική αντίδραση μπορεί να δώσει εικόνα τριγώνου του Codman ή «φύλλων κρεμμυδιού» ή «ακτίων ηλίου». Στο 5-8% των ασθενών δεν αναγνωρίζονται παθολογικά ευρήματα στον ακτινογραφικό έλεγχο. Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από την οστεομυελίτιδα (υψηλότερος πυρετός, μεγαλύτερη αύξηση των δεικτών φλεγμονής, βιοψία), το δικτυοκυτταρικό σάρκωμα, το οστεοσάρκωμα, το οστεοειδές οστέωμα και το νωσινόφιλο κοκκίωμα. Οι μεταστάσεις του σαρκώματος Ewing γίνονται επίσης μέσω της φλεβικής κυκλοφορίας και αφορούν κυρίως τους πνεύμονες. Αν και η ευαισθησία των απεικονιστικών μεθόδων έχει βελτιωθεί θεαματικά, εντούτοις το κλάσμα των ασθενών με ανιχνεύσιμες μεταστάσεις κατά τη διάγνωση εξακολουθεί να παραμένει σχετικά σταθερό στο 20-25% αυτών.⁴ Πριν την καθιέρωση της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση της νόσου, λιγότερο από το 10% των ασθενών με σάρκωμα Ewing επιβίωσαν παρά τη γνωστή ακτινοευαισθησία του όγκου. Οι ασθενείς συνήθως κατέληγαν εντός 2 ετών με μεταστατική νόσο, αναδεικνύοντας την ανάγκη για τη χρήση συστηματικής θεραπείας. Τα σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν χημειοθεραπεία (με συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, ifosfamide, etoposide) και τοπικό έλεγχο της νόσου είτε χειρουργικά είτε με ακτινοθεραπεία είτε με συνδυασμό των δύο. Τα σύγχρονα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου στην 5ετία, για ασθενείς που δεν έχουν μεταστάσεις κατά την αρχική διάγνωση, κυμαίνονται στο 50%.⁵ Όσον αφορά στην πρόγνωση, μεγάλη σημασία έχει η εντόπιση αλλά και οι διαστάσεις του όγκου κατά την εφαρμογή της θεραπείας. Έτσι όγκοι που εντοπίζονται στη σπονδυλική στήλη εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση από τους όγκους των άκρων, ενώ όγκοι μεγαλύτερων διαστάσεων θεωρούνται πιο επιθετικοί.

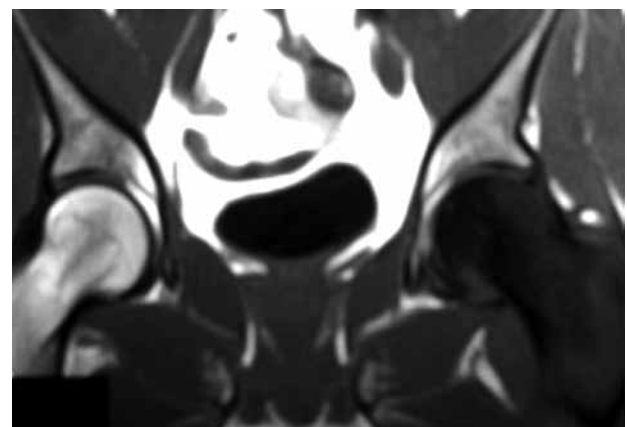
Κακόηθες οστικό λέμφωμα: Αποτελεί μια σχετικά σπάνια ετερογενή οντότητα που αποτελεί το 5% περίπου των non-Hodgkin's λεμφωμάτων και το 2%

όλων των πρωτοπαθών οστικών νεοπλασμάτων. Η παιδιατρική μορφή της νόσου συνίσταται στο λεμφοβλαστικό λέμφωμα, το λέμφωμα Burkitt και το διάχυτο λέμφωμα, προσβάλλοντας συνήθως άρρηνες (με αναλογία 2:1), στη δεύτερη συνήθως δεκαετία της ζωής τους, με εντόπιση και κλινική εικόνα παρόμοια με εκείνη του σαρκώματος Ewing. Ακτινογραφικά, αναγνωρίζεται συνήθως μία ανώμαλης παρυφής, κεντρικής εντόπισης, διαβρωτική εξεργασία στη διάφυση ενός οστού, που επεκτείνεται προς το φλοιό και καταστρέφει πολύ μεγάλο μέρος του οστού (Εικόνα 6, 7). Ακολουθεί περιοστική αντίδραση (μικρότερη συγκριτικά με εκείνη του σαρκώματος Ewing) και παραγωγή νέου οστού. Η νόσος συνοδεύεται από μεταστάσεις στους επικόριους λεμφαδένες και μέσω της φλεβικής κυκλοφορίας στους πνεύμονες. Η διαφορική του διάγνωση θα πρέπει να περιλαμβάνει το σάρκωμα Ewing, τη χρόνια οστεομυελίτιδα και το μεταστατικό υπερνέφρωμα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου περιλαμβάνει συνήθως την ακτινοθεραπεία, καθώς ο όγκος είναι σχετικά ακτινοευαίσθητος. Εντούτοις, λόγω του υψηλού ποσοστού της πιθανής τοπικής υποτροπής (30-40%) που παρατηρείται με τη μέθοδο αυτή, τελευταία συνιστάται η ευρεία τοπική εκτομή και η χημειοθεραπεία. Η πρόγνωση του οστικού λεμφώματος είναι καλύτερη από την αντίστοιχη του σαρκώματος Ewing, με τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης να προσεγγίζουν μέχρι και το 70%. Στις περιπτώσεις εντοπισμένης νόσου, τα ποσοστά επιβίωσης είναι εξαιρετικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοθεραπεία, ενώ σε περιπτώσεις διάχυτης νόσου, τα αντίστοιχα ποσοστά είναι μικρότερα. Αντιμετωπίζονται δε θεραπευτικά με σχήματα χημειοθεραπείας ειδικά για τον ιστολογικό τύπο του non-Hodgkin's λεμφώματος.⁶

Δευτεροπαθείς οστικές εντοπίσεις (μιαστάσεις): Αποτελούν συχνό φαινόμενο και σε πολλές περιπτώσεις την πρώτη εκδήλωση της υποκείμενης νόσου. Γενικά, οι οστικές δευτεροπαθείς εντοπίσεις παρατηρούνται σε περίπου διπλάσια συχνότητα σε σχέση με τους πρωτοπαθείς, κακοήθεις, οστικούς όγκους. Η προσβολή των οστών από κακοήθη όγκο άλλου οργάνου γίνεται συνήθως με αιματογενή διασπορά και σπανιότερα με άμεση διήθηση. Οι όγκοι που μεθίστανται αιματογενώς είναι συνήθως τα καρκινώματα και λιγότερο συχνά τα σαρκώματα. Όσον αφορά τους παιδιατρικούς ασθενείς, οι οστικές μεταστάσεις συνήθως αφορούν την σπονδυλική στήλη (με κυριότερη εντόπιση την οσφυϊκή μοίρα) και το ωπιαίο μυελό, λιγότερο συχνά τις πλευρές και τα ο-



Εικόνα 6. Ακτινογραφία γόνατος (P): Λυτική αλλοίωση στην άνω διάφυση του μηριαίου, με συνοδό διάβρωση του φλοιού.



Εικόνα 7. Μαγνητική Τομογραφία πύελου: Χαμηλής έντασης σήματος αλλοίωση στην κεφαλή και την εγγύς διάφυση του AP μηριαίου σε ακολουθία T1 προσανατολισμού.



Εικόνα 8. Αξονική Τομογραφία κρανίου: Πολλαπλές εστιακές σκληρυντικές αλλοιώσεις στη διπλόη του κρανίου.

στά του θόλου του κρανίου, ενώ τα μακρά οστά των άκρων αποτελούν σπανιότερες εντοπίσεις (Εικόνα 8). Οι πρωτοπαθείς όγκοι με δευτεροπαθείς εντοπίσεις στα παιδιά και τους εφήβους, αφορούν κυρίως το νευροβλάστωμα, το ραβδομυοσάρκωμα, το αστροκύτωμα, το ρετινοβλάστωμα και το λέμφωμα. Σχετικά με τους δύο συχνότερους πρωτοπαθείς οστικούς όγκους της παιδικής ηλικίας, το οστεοσάρκωμα και το σάρκωμα Ewing, αν και επίσης δύναται να εμφανίσουν οστικές μεταστάσεις, όπως έχει ήδη αναφερθεί, συνήθως σχετίζονται με δευτεροπαθείς πνευμονικές εντοπίσεις. Οι οστικές μεταστάσεις δεν έχουν ειδική κλινική συμπτωματολογία, εμφανίζονται κυρίως με συνεχή κι επίμονο νυκτερινό άλγος, σπανιότερα δε, με διόγκωση μαλακών μορίων που γίνεται αντιληπτή σε οστά τα οποία δεν καλύπτονται από μεγάλες μυϊκές μάζες. Σε αρκετές περιπτώσεις (30-40%) ο κακοήθης όγκος έχει ως πρώτο κλινικό σημείο ένα παθολογικό κάταγμα που προκαλείται κατά τη διάρκεια φυσιολογικής κίνησης ή μετά από χαμηλής ενέργειας κάκωση. Οι μεταστάσεις στη σπονδυλική στήλη συνοδεύονται συχνά από φαινόμενα πίεσης του νωπιαίου μυελού ή των νευρικών ριζών. Ακτινολογικά, οι μεταστάσεις διακρίνονται σε οστε-

ολυτικές (από πρωτοπαθή καρκινώματα του νεφρού, του θυρεοειδούς, του πνεύμονα και του γαστρεντερικού), οστεοβλαστικές (του προστάτη, της ουροδόχου κύστης, των όρχεων) και μικτές (του μαστού). Η διάγνωση στηρίζεται στην κλινική εικόνα, τα ακτινολογικά ευρήματα και τον σπινθηρογραφικό έλεγχο που αποτελεί σημαντική μέθοδο στη σταδιοποίηση των οστικών όγκων. Παρά ταύτα, το σπινθηρογράφημα δύναται να απεικονίσει τις οστικές μεταστάσεις σε σχετικά προχωρημένο στάδιο του κακοήθους όγκου. Νεότερες απεικονιστικές τεχνικές, όπως η MRI και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), μπορούν να αναγνωρίσουν οστικές μεταστάσεις σε πιο πρώιμο στάδιο⁷ και να δώσουν περαιτέρω πληροφορίες για τις μεταστάσεις του νωπιαίου μυελού καθορίζοντας και την έκτασή τους.

Συνοψίζοντας, τα κύρια μηνύματα της ανωτέρω συνοπτικής αναφοράς στους συνήθεις κακοήθεις οστικούς όγκους στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι:

- Η αρχική ακτινογραφία μπορεί να δώσει πολύτιμες πληροφορίες, αν μελετηθεί κι εκτιμηθεί σωστά.
- Ο αλγόριθμος των ερωτήσεων κατά Enneking αποτελεί διαχρονικό εργαλείο στην εκτίμηση της ακτινογραφίας.
- Συνήθως οι κακοήθεις οστικοί όγκοι διαγιγνώσκονται ως τυχαίο ακτινολογικό εύρημα.
- Στους όγκους μυοσκελετικού συστήματος, ιδίως σε ό, τι αφορά στην διαφοροδιάγνωση μιας μάζας μαλακών μορίων δεν θα πρέπει να ξεχνούμε και τα ραβδομυοσάρκωματα.
- Η MRI αποτελεί μέθοδο εκλογής για την απεικόνιση των ενδο-οστικών ορίων της οστικής κακοήθειας αλλά και του συστατικού μαλακών μορίων αυτής.

ABSTRACT

Spyridopoulos N, Themistoklis¹, Nikolopoulou Athina¹, Petra Marianna², Stratigopoulou Athanasia¹, Hager Ioannis², Evlogias Nikolaos¹

Frequent malignant bone tumors among children and adolescents: Review of imaging findings and differential approach

Despite being quite rare, malignant bone tumors can be met at the growing skeleton of paediatric patients. They primarily concern osteosarcoma, Ewing's sarcoma, bone lymphoma and bone metastases. Generally, primary malignant bone tumors have osteosclerotic, osteolytic or mixed radiological imaging

features, they disrupt the bone cortex and cause periosteal reaction, while they often expand to the adjacent soft tissues. They may affect local and distant lymph nodes and cause metastatic disease extending hematogenously mainly to the lungs. The prognosis depends on the histological identity, the size and location of the lesion and the presence of metastases on diagnosis. Nevertheless, the introduction of modern chemotherapy regimens and the wide excision of the lesions have recently improved survival, creating new paths to a more molecular approach and the development of therapies based on the molecular profile of these tumors.

Keywords: *Malignant, bone, tumor, lesion, children*

¹*Radiology Department, General Children's Hospital, Palea Penteli, Athens, Greece*

²*Orthopedics Department, General Children's Hospital, Palea Penteli, Athens, Greece*

*Correspondence: T.N. Spyridopoulos, Radiologist
Radiology Department, General Children Hospital,
Palea Penteli, Athens, Greece
Tel: 00306974804724
Email: thspyrid74@gmail.com*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Van de Perre S, Vanhoenacker FM, Geniets C, et al. Imaging of malignant bone tumors. *JBR-BTR*, 2006; 89: 275-280.
- 2) Savitskaya Y, Rico-Martinez G, Linares-Gonzalez LM, et al. Serum tumor markers in pediatric osteosarcoma: a summary review. *Clinical Sarcoma Research* 2012; 2: 9.
- 3) Guillon M, Mary P, Brugiere L, et al. Clinical characteristics and prognosis of osteosarcoma in young children: a retrospective series of 15 cases. *BMC Cancer* 2011; 11: 407.
- 4) Balamuth N, Womer R. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol* 2010; 11: 184-92.
- 5) Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, et al. Ewing's Sarcoma Family of Tumors: Current Management. *Oncologist* 2006; 1: 503-519.
- 6) Lones MA, Perkins SL, Sposto R, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma Arising in Bone in Children and Adolescents Is Associated With an Excellent Outcome: A Children's Cancer Group Report. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 9 (May 1), 2002; pp 2293-2301.
- 7) Daldrop-Link HE, Franzius C, Link TM, et al. Whole-Body MR Imaging for Detection of Bone Metastases in Children and Young Adults - Comparison with Skeletal Scintigraphy and FDG PET. *American Journal of Roentgenology*. 2001; 177: 229-236.
- 8) Enneking W. *Musculoskeletal tumor surgery*. New York, NY: Churchill Livingstone, 1983;
- 9) Lovell and Winter's *Pediatric Orthopaedics*, 7th edition. Editors: SL Weinstein, JM (Jack) Flynn, Lippincott Williams & Wilkins, 2014; p: 457-478.