Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии

Реферат на тему

**Нейробластома**

**Выполнила:** студентка 5 курса

3 группы педиатрического факультета

Вятченникова Валерия Витальевна

**Проверил:** доцент кафедры, к.м.н.

Ненарокомов Александр Юрьевич

 Волгоград 2022 г.

**Оглавление**

[ОПРЕДЕЛЕНИЕ 3](#__RefHeading___Toc1722_3364589980)

[ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ 4](#__RefHeading___Toc1724_3364589980)

[КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ 6](#__RefHeading___Toc1726_3364589980)

[ДИАГНОСТИКА 7](#__RefHeading___Toc1728_3364589980)

[СТАДИРОВАНИЕ 10](#__RefHeading___Toc1730_3364589980)

[Лечение 11](#__RefHeading___Toc1732_3364589980)

[Прогноз 13](#__RefHeading___Toc1734_3364589980)

[Литература 14](#__RefHeading___Toc1736_3364589980)

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Нейробластома – эмбриональная злокачественная опухоль, происходящая из симпатогониев (незрелых клеток-предшественников симпатической нервной системы), самая частая экстракраниальная солидная опухоль у детей. Являясь эмбриональной опухолью, нейробластома в основном встречается в раннем детском возрасте. Примерно 40% случаев заболевания встречается на первом году жизни, с возрастом количество случаев уменьшается. 90% больных младше 6 лет. Нейробластома может возникать в любой анатомической области, где располагается симпатическая нервная система: надпочечники, шейный, грудной и брюшной симпатический отделы, параганглии. Около половины случаев заболевания на момент постановки диагноза имеет признаки метастазирования. Наиболее часто метастазы встречаются в регионарных и отдаленных лимфоузлах, костном мозге, костях, печени и коже, реже – в ЦНС, крайне редко – в легких. возрасте, заболевают одинаково часто мужчины и женщины.

# ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1. Этиология нейробластом до сих пор неясна. Внешние факторы повидимому играют незначительную роль.

2. Опухоли симпатической нервной системы характеризуются широким спектром дифференцировки. На одном конце этого спектра находятся эмбриональные опухоли из незрелых клеток предшественников, которые возникли пренатально. На другом конце – зрелые ганглионейромы.

3. Эти опухоли имеют уникальные молекулярно-генетические характеристики. Примерно в 40% случаев наблюдается амплификация N-Myc онкогена (цитогенетически проявляется в виде дополнительного генетического материала в форме двойной минуты или запятой, либо гомогенно окрашенных областей) и потеря гетерозиготности в виде делеции 1р (короткого плеча 1-ой хромосомы). Эти изменения коррелируют с плохим прогнозом и, как правило, с продвинутыми стадиями заболевания. Они являются важными прогностическими факторами и используются для определения групп риска. Другой важной цитогенетической находкой является изменение плоидности ДНК в опухолевых клетках. Различают гиперплоидию с преимущественно триплоидным индексом ДНК, коррелирующую с благоприятным прогнозом и диплоидные либо тетраплоидные формы, связанные с неблагоприятными исходами заболевания. Большое клиническое значение в последнее время приобретает 2 определение экспрессии рецепторов к нейротрофинам (факторам роста вегетативной нервной системы). При этом экспрессия рецептора trk A свидетельствует о высокой вероятности благоприятного исхода, в то время, как высокая экспрессия trk B отчётливо коррелирует с неблагоприятным прогнозом.

4. Всё это определяет уникальное биологическое поведение нейробластом проявляющееся в резком различии в выживаемости разных групп больных. Известный американский исследователь нейробластомы свёл все эти характеристики в единую таблицу, разбив больных на клинические подгруппы

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Симптомы определяются расположением первичной опухоли или ее метастазов. Внутригрудная опухоль может вызывать дыхательную недостаточность, опухоль в брюшной полости – нарушение мочеиспускания, в тяжелых случаях приводя к гидронефрозу. При расположении в симпатических стволах опухоль часто прорастает через межпозвоночные отверстия в позвоночный канал и вследствие компрессии спинного мозга вызывает неврологическую симптоматику вплоть до параплегии. В 15- 20% случаев нейробластомы, расположенной в области шеи, отмечается синдром Горнера.

У пациенты с метастатической нейробластомой часто отмечается болевой синдром, ухудшение общего состояния, лихорадка, бледность. Ретробульбарная инфильтрация служит причиной характерных периорбитальных экхимозов (гематомы в виде очков). Дифференциальный диагноз проводится прежде всего с другими эмбриональными опухолями детского возраста (проблема дифференциальной диагностики опухолей, состоящих из "мелких голубых круглых клеток"), а именно с примитивными рабдомиосаркомами, саркомой Юинга, лимфобластными лимфомами, с острыми лейкемиями (в случаях метастатического поражения костного мозга), также в зависимости от локализации с нефробластомами и опухолями ЦНС.

Необычные презентации нейробластомы

⇒ хроническая диаррея

⇒ опсомиоклонус (симптом танцующих глаз) ⇒ задержка роста и развития

⇒ синдром Кушинга

⇒ псевдомышечная дистрофия

⇒ синдром Горнера

⇒ синдром верхней полой вены

⇒ гидроцефалия (вовлечение мозговых оболочек,кавернозных синусов)

⇒ слепота, гетерохромия

⇒ подкожные узлы

⇒ лейкемические реакции

# ДИАГНОСТИКА

**Лабораторная диагостика**:

Опухолевыми маркерами нейробластомы являются метаболиты катехоламинов (гомованильная и ванилминдальная кислоты) в сыворотке крови и моче (более чувствительный метод) и NSE (нейронспецифическая энолаза). Повышение уровней ЛДГ, ферритина а также тромбоцитопения - неспецифичны, но используются как параметр для оценки риска.

**Исследование костного мозга:**

Для исключения метастазирования в костный мозг производится костномозговая пункция из 4 точек с морфологическим и иммуногистохимическим исследованиями или ПЦР в реальном времени. Для пункций используются передние и задние гребни крыльев подвздошных костей. Стернальная пункция вследствие высокого риска повреждения органов грудной клетки, в частности сердца с последующей его тампонадой, ЗАПРЕЩЕНА! Необходимо приготовлять не менее 7-10-ти мазков костного мозга (из каждой точки) и не менее 3 из них оставлять неокрашенными в архиве. В некоторых случаях вследствие выраженной бластной гиперплазии получение костного мозга затруднено, либо очень быстро образуются сгустки. В таких случаях целесообразна предварительная промывка пункционной иглы раствором антикоагулянта, например, гепарина. Необходимо следить за тем, чтобы мазки не получались из сгустков. Необходимо также следить за тем, чтобы мазки КМ не были слишком тонкими, так как большая часть опухолевых клеток будет находится в хвосте и точная их количественная оценка будет затруднена. При поражении костного мозга также проводится молекулярногенетическое исследование.

Гистологическая диагностика:

 Гистологическая классификация проводится согласно системе стадирования Hughes [2] и критериям международной классификации INPC [3]. Для подтверждения диагноза и унификации стадирования необходимо заключение нескольких патологов-референтов. Результаты молекулярно-генетических исследований (например, MYCN, изменения 1p хромосомы) используются для оценки прогноза [4].

**Молекулярногенетические исследования** метафаз в лейкемических клетках являются также обязательными методами исследования, необходимыми для выявления 5 амплификации N-myc онкогена, делеции 1р и варианта плоидности ДНК, но должны обязательно сопровождаться анализом ДНК лейкемических клеток как в интерфазных ядрах, так и в метафазе методом гибридизации ДНК с флюоресцентной меткой in situ (FISH).

**Визуализирующие методы:**

 Для визуализации первичной опухоли и поражения регионарных лимфоузлов применяются УЗИ, КТ и МРТ (по-возможности в 3 проекциях, без контрастирования и с контрастом). При этом для первичной визуализации региона опухоли и определения топографической стадии принципиальным является именно МРТ с контрастированием. При опухолях, расположенных вблизи позвоночного столба, необходимо проведение МРТ соответствующего отдела для исключения интраспинального прорастания. Прицельное УЗИ также используется для диагостики метастазов в печень. Мета-йодбензилгуанидин (MIBG) относится к специфическим сцинтиграфическим маркерам опухоли. В отдельных случаях (например, при MIBG-негативных опухолях) могут использоваться соматостатин или маркированные моноклональные антитела. При подозрении на метастазы показано проведение сцинтиграфии с технецием. Подозрительные очаги накопления в костях или любые очаги в костях, несущих большую механическую нагрузку, должны тщательно исследоваться с помощью других визуализирующих методов. При метастатической нейробластоме обязательно проведение МРТ черепа для исключения/подтверждения внутричерепных метастазов.

**Другие необходимые методы исследования:**

Эхокардиография, аудиограмма, УЗИ и исследование функций почек проводятся у пациентов, которым предусматривается введение кардио-, ото- и нефротоксичных препаратов.

**Основные мероприятия в диагностический период:**

• Визуализация: УЗИ, КТ, МРТ (метод выбора)

• Пункция костного мозга из 3-х – 4-х точек

• Определение концентрации метаболитов катехоламинов в разовой моче и/или крови

• Биопсия опухоли

• Определение экспрессии N-myc онкогена, trk генов, делеции 1-ой хромосомы, плоидности ДНК в клетках опухоли

• Сцинтиграфия с J-metajodobenzylguanidin ( 131MIBG)

• Сцинтиграфия костей скелета (технеций)

• Уровень ферритина, LDH, NSE в сыворотке

• Определение тромбоцитов

Согласно международным критериям INSS, диагноз нейробластомы может быть поставлен 2-мя способами

⇒ Не вызывающий никаких сомнений гистологический диагноз, полученный вследствие биопсии опухоли или

⇒ обнаружение типичных опухолевых агломератов в аспирате или биоптате костного мозга + повышенное содержание катехоламинов в моче или сыворотке

Во втором случае биопсия опухоли для верификации диагноза не нужна и химиотерапия в случае такой метастатической болезни может быть начата незамедлительно.

# СТАДИРОВАНИЕ

Стадирование нейробластомы осуществляется в 2 этапа. На первом этапе определяется топографическая стадия осуществляется согласно критериям INSS (International Neuroblastoma Staging System). На втором этапе результаты определения топографической стадии анализируются совместно с данными молекулярно-генетических и лабораторных методов исследования и определяется группа риска. Определение топографической стадии нейробластомы согласно критериям INSS:

• Стадия 1: локализованная опухоль, полностью удалённая, с или без микроскопической остаточной болезни, репрезентативные ипси и контралатеральные л/у гистологически без признаков поражения. Прилежащие и удалённые вместе с опухолью л/у могут быть поражены

• Стадия 2А: локализованная опухоль, неполностью удалённая, репрезентативные ипси и контралатеральные неприлежащие к опухоли л/у - микроскопически не поражены

• Стадия 2В: локализованная, полностью или неполностью удалённая опухоль. Ипсилатеральные неприлежащие л/уз при гистологическом исследовании поражены. Увеличенные контралатеральные л/у негативны. 7

• Стадия 3: нерезецированная унилатеральная опухоль, пересекающая среднюю линию с или без поражения л/у или локализованная унилатеральная опухоль с поражением контралатеральных л/у или нерезецированная опухоль, расположенная по средней линии с двусторонним распространением вследствие инфильтрации или поражения л/у. Средней линией является позвоночный столб.

• Стадия 4: диссеминация опухоли в костный мозг, кости, удалённые лимфоузлы, печень, кожу и/или в другие органы.

• Стадия 4S: локализованная первичная опухоль (стадии 1, 2a или 2b) и диссеминация только в печень, кожу и/или костный мозг. Только дети 1-го года жизни. Поражение КМ - не выражено (< 10% опухолевых клеток, mIBG для КМ - негативно)

# Лечение

При лечении нейробластомы применяют следующие методы противоопухолевой терапии:

* Хирургический метод
* Химиотерапия
* Лучевая терапия
* Трансплантация костного мозга

В случае своевременного обнаружения опухоли производится удаление первичного опухолевого узла. Как правило, опухоль не рецидивирует при наличии оставшихся опухолевых клеток, что также отличает нейробластому от других злокачественных опухолей.

Химиотерапия нейробластомы включает применение винкристина, циклофосфамида, цисплатина, доксорубицина, вепезида, тенипозида и мелфалана. Противоопухолевой активностью к нейробластоме обладают также ифосфамид и карбоплатин.

Лучевая терапия используется не во всех случаях ввиду её опасности для организма маленького ребёнка. Однако она показана к применению при нерезектабельных опухолях или метастазах, малоэффективности использованной химиотерапии, а также для устранения возможных рецидивов.

Как разновидность лучевой терапии применяют введение в опухоль радиоактивного изотопа иода 131I, который избирательно накапливается нейробластомой.

Лечение на стадиях I, II заключается в хирургическом вмешательстве, которому предшествует химиотерапия. Как правило, в III стадии нейробластома уже неоперабельна, что делает обязательной предоперационную химиотерапию, которая позволяет добиться существенной регрессии опухоли до резектабельных размеров. На IV стадии обязательна высокодозная химиотерапия, хирургическая операция и пересадка костного мозга.

# Прогноз

Как правило, нейробластома диагностируется уже на IV стадии, когда 5-летняя выживаемость больных не превышает 20 %. Прогноз наиболее благоприятен у детей раннего возраста, особенно когда нет метастазов в костный мозг. В целом, выживаемость больных составляет около 50 % (49-55 %). По стадиям выживаемость: на 1-й стадии до 100 %, на 2-й стадии — 94 %, на 3-й стадии 60 % (67-57 %), на 4-й стадии — 10-20 %. Для 4S-стадии для детей в возрасте до 1 года выживаемость составляет около 75 %.

# Литература

1. [Г.Г. Автандилов. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.](http://litra.studentochka.ru/book?id=1364951)2. [Л.А. Дурнов, Г.В. Голдобенко. Детская онкология. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.](http://litra.studentochka.ru/book?id=1365006)3. [В.В. Подкаменев. Хирургические болезни у детей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 432 с.](http://litra.studentochka.ru/book?id=18382656)4. [Т.А. Конова, А.Д. Морозова. Онкология и терминальная помощь. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – 320 с.](http://litra.studentochka.ru/book?id=2918171)5. [Ш.Х. Ганцев. Онкология. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 528 с.](http://litra.studentochka.ru/book?id=2974000)