

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ С КУРСОМ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

**ОПУХОЛИ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА
У ДЕТЕЙ**

(опухоль Вилмса и нейробластома)

М.Б. Белогурова, С.А. Кулева

Методические рекомендации

Санкт-Петербург
2013

В методических рекомендациях представлена информация о злокачественных новообразованиях у детей, локализующихся в забрюшинном пространстве. Описание наиболее часто встречающихся солидных опухолей данной локализации (нефро- и нейробластомы) включает эпидемиологию, клиническую картину, биологические свойства, диагностику, стадирование и методы лечения.

Методические рекомендации предназначены для студентов медицинских высших учебных заведений.

Утверждено учебно-методическим советом СПбГПМУ

Тема: «Забрюшинные опухоли у детей (опухоль Вилмса и нейробластома)»

Цель занятия. Изучить симптоматику, диагностику, вопросы дифференциальной диагностики и клинического течения опухоли Вилмса и нейробластомы забрюшинной локализации. Определить понятия sporadic и наследственно-обусловленной нефробластомы. Ознакомиться с современными методами диагностики, оценить дифференциально-диагностические возможности специальных методов исследования для раннего выявления опухолей. Рассмотреть план и алгоритм лечебной тактики.

Форма проведения занятия. Самостоятельная работа студентов с индивидуальной консультацией преподавателя; клинический разбор больных; участие куратора в разработке плана лечения.

План занятия

1. Анатомия забрюшинного пространства.
2. Классификация опухолей забрюшинного пространства.
3. Нефробластома.
 - эпидемиология нефробластомы;
 - этиология нефробластомы;
 - гистологические группы нефробластомы;
 - клиническая картина нефробластомы;
 - диагностика нефробластомы;
 - дифференциальная диагностика нефробластомы;
 - методы лечения опухоли Вилмса.
4. Нейробластома.
 - эпидемиология нейробластомы;
 - этиология нейробластомы;
 - особенности гистологической картины нейробластомы;
 - клиническая картина нейробластомы;
 - диагностика нейробластомы;
 - дифференциальная диагностика нейробластомы;
 - методы лечения нейробластомы.
5. Список литературы.

Анатомия забрюшинного пространства

- Границами забрюшинного пространства (*spatium retroperitoneale*; синоним ретроперитонеальное пространство) являются спереди - дорзальный листок париетальной брюшины, сзади - позвоночник с прилегающими к нему поясничными мышцами, сверху – переходящий на диафрагму, печень, желудок и селезенку задний листок париетальной брюшины, снизу – мыс позвоночника и линия входа в малый таз, с боков – внутренняя поперечная и обе косые мышцы живота (рис. 1).
- В боковых отделах забрюшинного пространства располагаются почки, надпочечники, мочеточники, абдоминальная часть симпатического ствола, поясничные лимфатические узлы, сосуды и нервы, головка поджелудочной железы, часть двенадцатиперстной кишки, восходящая часть толстого кишечника справа и нисходящая слева.

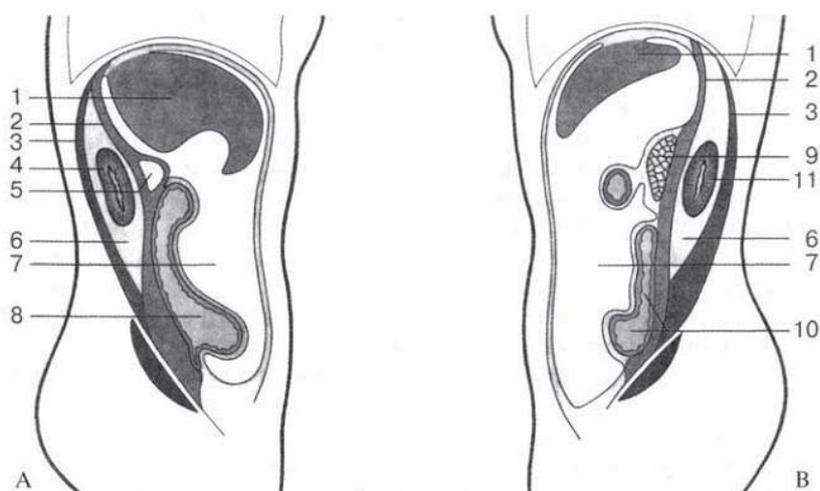


Рис. 1. Топография забрюшинного пространства. А — сагиттальный разрез через правую почку. В — сагиттальный разрез через левую почку. 1 - печень; 2 - fascia praerenalis; 3 - fascia retrorenalis; 4 - правая почка; 5 - двенадцатиперстная кишка; 6 - capsula adiposa; 7 - брюшная полость; 8 - слепая кишка; 9 - поджелудочная железа; 10 - сигмовидная кишка; 11 - левая почка.

Классификация опухолей забрюшинного пространства

1. Опухоли симпатико-адреналовой системы;
 - нейробластома;
 - адренокортикальный рак;
 - феохромоцитома.
2. Опухоли почек:
 - опухоль Вилмса;
 - мезобластическая нефрома;
 - рабдоидная опухоль;
 - светлоклеточная саркома;
 - почечноклеточный рак.
3. Саркомы:
 - внеорганные забрюшинные саркомы;
 - саркомы мочеполовой системы (мочевого пузыря, простаты).
4. Опухоли печени:
 - гепатобластома;
 - печеночноклеточный рак.
5. Герминогенные опухоли:
 - герминогенные опухоли яичников;
 - крестцово-копчиковая опухоль;
 - внеорганные забрюшинные герминогенные опухоли.

Особенности опухолей забрюшинного пространства

- Большинство первичных новообразований брюшинного пространства как органной, так и неорганной локализации имеют мезенхимальное (неэпителиальное) происхождение и развиваются из клеток – производных мезодермы, служащих источником образования в процессе гисто- и морфогенеза соединительной, кровеносной, костной, мышечной и сосудистой ткани.
- В брюшном пространстве чаще всего выявляются органные опухоли. И на первом месте по частоте встречаемости стоит нефробластома (опухоль Вилмса), на втором – злокачественные опухоли, локализующиеся в ткани мозгового вещества надпочечников – нейробластомы.
- К брюшным принадлежат образования, развивающиеся из эмбриональных остатков уrogenитальной системы и других тканей. К таким опухолям в первую очередь относятся тератомы.
- Помимо органных и внеорганых образований, в брюшном пространстве возможно развитие системных процессов (лимфомы и лейкозы) с поражением поясничных лимфатических узлов.

НЕФРОБЛАСТОМА (ОПУХОЛЬ ВИЛМСА)

Эпидемиология

- Нефробластома впервые описана хирургом Max Wilms в конце XIX в. как эмбриональное заболевание почки злокачественного характера с частотой встречаемости 1:10.000.
- В 86% случаев поражается одна почка, однако у 6% больных заболевание носит билатеральный характер, а у 8% - мультифокальный.
- Заболеваемость нефробластомой по сравнению с другими злокачественными опухолями детского возраста относительно высока – 7-8 случаев на 1 млн детей в возрасте до 14 лет в год.
- Опухоль возникает в эмбриогенезе в результате нарушений закладки и дифференцировки почечной ткани. С этим связан типичный возраст манифестации опухоли – до 5 лет.

Этиология

- Нефробластома нередко является одним из симптомов врожденных пороков и генетических синдромов.
- Из врожденных аномалий чаще всего встречаются гемигипертрофия, аниридия, пороки развития мочеполовой системы.
- Среди генетических синдромов наиболее связаны с опухолью Вилмса WAGR синдром, Денис-Драш синдром и синдром Беквита-Видемана (табл. 1).
- Мутации в различных генах определяют фенотипическое развитие того или иного синдрома. WAGR и Денис-Драш синдромы являются фенотипическим продуктом мутации WT1 в гене, расположенном на коротком плече хромосомы 11 (11p13). Ген WT1 вовлечен в регуляцию транскрипции фактора Pax-2,

связанного с дифференцировкой почечного эпителия в процессе нефрогенеза. Как правило, мутация одного аллеля онкосупрессора WT1 приводит к развитию пороков мочеполовой системы, а инактивация оставшейся копии гена (потеря гетерозиготности) связана с канцерогенезом. Делеция в участках гена, кодирующих домен «цинкового пальца», обычно приводит к WAGR синдрому, при котором опухоль Вилмса диагностируется в 50% случаев.

- Точковые мутации дают начало развитию Денис-Драш синдрома, ассоциированного с мальформациями мочеполовой системы, псевдогермафродитизмом, мезангиальным склерозом почек, приводящим к почечной недостаточности в детском возрасте.
- Ранний возраст, выраженная экспрессивность мутации (двусторонность и многофокусность поражения), обнаружение зародышевой мутации в гене WT доказывают наследование опухоли Вилмса.
- Отсутствие заболевания в поколениях, унилатеральный, однофокусный характер поражения дает возможность предположить наличие мутации, возникшей в родословной впервые («de novo») или наличие двух соматических мутаций в клетках опухоли.

Табл. 1

Синдромы, ассоциированные с опухолью Вилмса

Синдром	Ген	Клиническое проявление
WAGR-синдром	WT1 (11p13)	Опухоль Вилмса, аниридия, мальформации мочеполовой системы, задержка умственного развития
Денис-Драш синдром	WT1 (11p13)	Опухоль Вилмса, тяжелая нефропатия, дисгенетический псевдогермафродитизм у мальчиков
Синдром Беквита-Видемана	H19 (11p15)	Опухоль Вилмса, пренатальный и постнатальный гигантизм, макроглоссия, дефекты брюшной стенки, висцеромегалия, мышечная гипертрофия, опережение костного возраста, черепно-мозговые пороки и аномалии развития ушных раковин, неонатальная гипогликемия

Клиническая картина при нефробластоме

- Заболевание может длительное время протекать скрыто. В течение месяцев или лет ребёнок не имеет отклонений в развитии – в этот период происходит медленное увеличение опухоли.
- Выраженная интоксикация отмечается, как правило, лишь в далеко зашедших случаях.
- Макрогематурия как симптом, вызванный подкапсульным разрывом нефробластомы, наблюдается не более, чем в 25% случаев.
- Родители самостоятельно, как правило, при купании и переодевании, обнаруживают у ребенка асимметрию живота и пальпируемую в нём опухоль.
- Активная диспансеризация ребенка, проводимая в 1, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 мес, позволяют вовремя обнаружить ту или иную патологию, в частности, УЗИ

органов брюшной полости и забрюшинного пространства дает полную информацию об анатомическом состоянии почек. Данные декретированные сроки показательны с точки зрения общесоматического и нервно-психического здоровья.

- Пальпацию живота, в случае выявленного в нём опухолевидного образования, следует проводить осторожно, так как в результате чрезмерной травматизации может произойти разрыв опухолевой псевдокапсулы с развитием внутрибрюшного кровотечения и тотального обсеменения опухолевыми клетками брюшной полости.

Стадии заболевания

- В большинстве клиник России опухоль Вилмса стадируется согласно рекомендациям Европейской исследовательской группы SIOP.
- Классификация нефробластомы имеет особенность: помимо классических для любой опухоли четырех стадий заболевания, выделяется V стадия этой опухоли. Она устанавливается в случаях двустороннего поражения почек. Частота V стадии составляет 5-10%.
- Для нефробластомы характерно гематогенное (чаще всего в легкие) и лимфогенное метастазирование.
- Поражаются лимфатические узлы в воротах почек, печени, парааортальные лимфатические узлы (табл. 2).

Диагностика нефробластомы

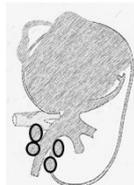
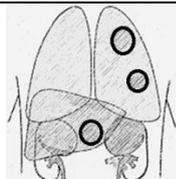
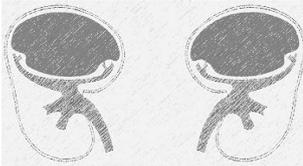
Методы обследования пациентов

Физикальные методы

- Оценка плотности опухоли.
- Оценка поверхности опухоли.
- Оценка смещаемости опухоли.
- Размеры образования.
- Пальпация всех доступных групп периферических лимфатических узлов.
- Измерение артериального давления.

Табл. 2

Стадийная классификация опухоли Вилмса

Стадия	Распространение	Схема
I	Опухоль ограничена почкой и полностью удалима	
II	Опухоль выходит за пределы почки, но полностью удалима, гистологически подтверждена: - инвазия за капсулу почки (околочечная и околоротная клетчатка); - инвазия лимфатических узлов ворот почки и парааортальных лимфатических узлов (при отсутствии поражения лимфатических узлов – II(N-) стадия, при поражении – II (N+) стадия); - инвазия экстраренальных сосудов; - инвазия мочеточника.	
III	Опухоль выходит за пределы капсулы почки, неполное удаление или: - дооперационная биопсия (по классификации NWTS – это II стадия); - разрыв капсулы почки до или во время операции; - метастазы по брюшине; - поражение абдоминальных лимфатических узлов; - опухоль за пределами хирургического разреза.	
IV	Отдаленные метастазы (легкие, печень, кости, головной мозг и др. органы)	
V	Двусторонняя нефробластома	

Лабораторные методы

- В анализах крови специфичных для опухоли Вилмса изменений не выявляется.
- В анализах мочи может быть протеинурия, пиурия, гематурия.
- В отношении нефробластомы допускается исключение из правила обязательного проведения биопсии перед началом специфической терапии. Во время биопсии возникает нарушение целостности псевдокапсулы, и заключённый в псевдокапсулу опухолевый детрит, имеющий кашицеобразный характер, рассеивается по брюшной полости, что приводит к возникновению новых очагов опухоли, поэтому диагностика первичного новообразования основывается на поиске типичных признаков нефробластомы и исключении других заболеваний.
- Для дифференциальной диагностики с нейробластомой забрюшинной локализации показано определение суточной экскреции катехоламинов в моче.

Инструментальные методы

● Эхография

- Ультразвуковое исследование (УЗИ) является первым, быстрым и неизвзивным методом диагностики при обнаружении опухоли в животе.
- УЗИ брюшной полости выявляет исходящее из почки неоднородное образование, тесно связанное с остатками разрушенной почки, имеет определённое значение для оценки консистенции опухоли, обследования второй (непораженной) почки.
- УЗИ используется для проведения дифференциальной диагностики.
- Метод полезен для оценки степени эффекта неoadъювантной полихимиотерапии.
- УЗИ позволяет оценить степень местного и отдаленного распространения злокачественного процесса и выявляет метастатическое поражение печени и лимфатических узлов.

● Рентгенологическая диагностика

- Внутривенная урография – информативный диагностический метод, позволяющий оценить степень анатомического и функционального поражения почек.
- При экскреторной урографии на обзорном снимке можно обнаружить тень опухолевого образования, оттесняющего петли кишечника. На последующих рентгенограммах обнаруживается либо "немая" почка, либо деформация и смещение чашечно-лоханочной системы и задержка эвакуации контрастного вещества.
- Рентгенограмма грудной клетки дает информацию о возможном метастатическом поражении легких.

● Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)

- КТ/МРТ - современные методы исследования, позволяющие заменить внутривенную урографию и УЗИ.
- КТ/МРТ выявляют наличие опухолевого образования, исходящего из почки.
- Используя эти методы, можно визуализировать опухоли с минимальными размерами.
- КТ/МРТ позволяют оценить распространение процесса по нижней полой вене.
- КТ/МРТ дают дополнительную информацию о распространённости опухолевого процесса и связи с окружающими органами и тканями.

● Ангиография

- Ангиография является дополнительным методом исследования, при которой на снимках обнаруживается патологическая сеть сосудов, выявляется источник кровоснабжения - почечная артерия (при магистральном типе кровоснабжения).

Дифференциальная диагностика опухоли Вилмса

1. Пороки развития почки.
2. Гидронефроз.
3. Нейробластома.
4. Другие опухоли забрюшинного пространства.

Лечение нефробластомы

- Системная полихимиотерапия - ПХТ (в неоадьювантном и адьювантном режимах).
- Хирургическое лечение.
- Лучевое лечение.

Неоадьювантная полихимиотерапия

- Проводится всем больным с опухолью Вилмса.
- Она позволяет уменьшить размеры первичной опухоли, что снижает вероятность разрыва капсулы опухоли и делает хирургическое вмешательство более радикальным.
- Базовыми препаратами для лечения опухоли Вилмса являются винкристин и дактиномицин.
- При IV стадии заболевания в схему вводятся антрациклиновые антибиотики (доксорубицин).

Особенности хирургического лечения

- Оперативный этап проводится после проведения неоадьювантной полихимиотерапии.
- При разрыве капсулы с появлением симптомов острого живота, появлении макрогематурии, некупируемой консервативно, формулируются показания для срочного оперативного вмешательства.
- Объём хирургического вмешательства – туморнефроуретерэктомия.
- Опухоль должна удаляться через поперечный лапаротомный разрез (не люмботомически).
- Сначала перевязывается почечная вена, затем – почечная артерия.
- Обязательно обследование почечной и нижней полой вен на предмет опухолевого тромбоза.
- В обязательном порядке проводится биопсия парааортальных лимфатических узлов независимо от их размеров.
- При отсутствии вовлечения в опухолевый процесс надпочечника, последний может быть сохранен (исключение – случаи поражения опухолью верхнего полюса почки).
- При операции проводится ревизия всех органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
- При двусторонней нефробластоме показанием к операции служит возможность резекции наименее поражённой почки, объём резекции

определяется индивидуально, при невозможности проведения органосохраняющей операции поражённая почка удаляется полностью.

- Ложе опухоли необходимо отметить рентгеноконтрастными скрепками для последующего контроля и наблюдения.
- В ближайшие 5-7 дней после операции необходимо начать адъювантное лечение (полихимиотерапия с/без лучевой терапии).
- Наличие местных и регионарных рецидивов, отдаленных метастазов часто делает невозможным достижение полного выздоровления. Тем не менее, операция по-прежнему играет важную роль при лечении данной патологии.
- При наличии метастазов в легкие, которые сохраняются после проведения неадъювантной химиотерапии показано хирургическое удаление метастазов из легочной ткани.

Адъювантная полихимиотерапия

- Лекарственное лечение необходимо начать через 5-7 дней после операции.
- Объем адъювантной терапии зависит от рестадирования, осуществляемого морфологом по препаратам удаленных опухоли и парааортальных лимфатических узлов. Крайне важным является доставка морфологу целого макропрепарата (удаленной почки и окружающими тканями).
- В случае неблагоприятного гистологического варианта в схемы лечения добавляются доксорубин, ифосфамид, циклофосфамид и этопозид.

Гистологические группы нефробластомы согласно рекомендациям SIOP-протокола (после неадъювантной химиотерапии)

I. Нефробластома низкой степени злокачественности (благоприятный гистологический вариант):

- мезобластная нефрома;
- кистозная, частично дифференцированная нефробластома;
- нефробластома с признаками фиброаденоматоза;
- высокодифференцированная эпителиальная нефробластома;
- нефробластома с тотальным регрессом опухоли

II. Нефробластома средней степени злокачественности (стандартный гистологический вариант):

- нефробластома смешанного типа;
- эпителиальная нефробластома разной степени дифференциации;
- нефробластома с фокальной анаплазией;
- нефробластома с богатой стромой (включая фетальный рабдомиоматозный подтип).

III. Нефробластома высокой степени злокачественности (неблагоприятный гистологический вариант):

- нефробластома с бластемой;
- нефробластома с диффузной анаплазией клеток;
- нефробластома с саркоматозной стромой;
- светлоклеточная саркома.

Лучевая терапия

- Послеоперационное облучение ложа опухоли, области ворот почки, парааортальных лимфатических узлов и зон связи опухоли с окружающими органами и тканями проводится при III стадии заболевания одновременно с полихимиотерапией.
- Лучевую терапию желательно начать как можно скорее после операции, в сроки 2-3 недели после нефрэктомии. Облучение осуществляется ежедневно, 5 раз в неделю с 2-х дневным перерывом.
- Разовая экспозиционная доза составляет 1,8-2,0 Гр, суммарная доза зависит от гистологического варианта опухоли и колеблется от 25 до 36 Гр.

Наблюдение, сроки и объем обследования

- Диспансерное наблюдение за детьми с нефробластомой после окончания лечения осуществляется в поликлинике онкологического учреждения, где больной проходил лечение, или по месту жительства.
- Детский онколог должен проводить осмотр 1 раз в 2 мес в течение первого года после окончания лечения, 1 раз в 3 мес – в течение 2-го года, 1 раз в 6 мес – на протяжении следующих 2 лет, в дальнейшем – 1 раз в год.
- При семейных случаях нефробластомы первый осмотр онколога проводится в родильном доме.
- С учета больных не снимают.
- Под диспансерным наблюдением должны находиться также дети младшего возраста, родившиеся в семьях, где имеются больные с опухолью Вилмса, пороками развития и наследственными раковыми синдромами.

НЕЙРОБЛАСТОМА

Эпидемиология

- Нейробластома – врожденная опухоль, развивающаяся из эмбриональных нейробластов симпатической нервной системы.
- Заболеваемость нейробластомой составляет 6-8 человек на 1 млн детского населения в год, или 10 случаев на млн живорожденных.
- При аутопсии детей, умерших до 3-х месячного возраста от иных причин, нейробластома выявляется в 1 случае на 259 вскрытий.
- Типичный возраст манифестации заболевания – около 2 лет, хотя опухоль может быть диагностирована даже внутриутробно.
- Как и для других врожденных опухолей, для нейробластомы характерно сочетание с пороками развития.
- Нейробластома является самой частой злокачественной опухолью у детей первого года жизни.

Степени злокачественности опухоли

I. Злокачественные:

- недифференцированная нейробластома;
- низкодифференцированная нейробластома;
- дифференцированная нейробластома.

II. Доброкачественная:

- ганглионеврома.

Клиническая картина при нейробластоме

- Нейробластома развивается в местах локализации ганглиев симпатической нервной системы, расположенных по обе стороны позвоночника вдоль оси тела, и из мозгового слоя надпочечников.
- Самым частым местоположением нейробластомы является забрюшинное пространство, одинаково часто опухоль возникает в надпочечниках и паравертебральных забрюшинных ганглиях (по 30% случаев). В заднем средостении нейробластома локализуется у 15% больных. Реже новообразование ограничено областями таза (6%) и шеи (2%). Другие локализации нейробластомы составляют 17% (рис. 6). Выявление нейробластомы в надпочечниках отражает общность эмбриогенеза клеток ганглиев симпатической нервной системы и хромоаффиноцитов мозгового слоя надпочечников.

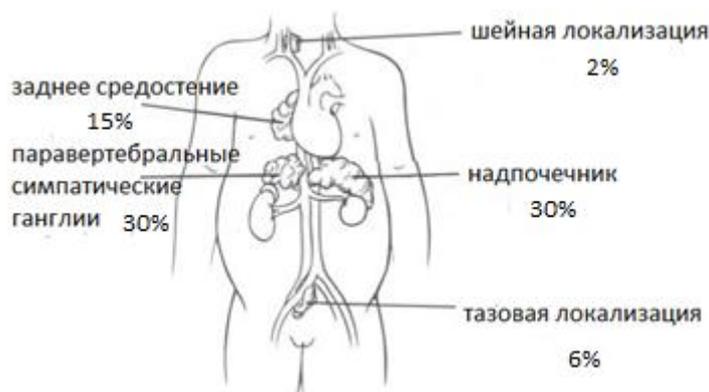


Рис. 2. Локализация нейробластомы

- Для больных с распространенными стадиями заболевания характерно наличие общих симптомов: потеря веса, слабость, костные, суставные боли, некупируемая диарея.
- Локализованная опухоль (например, в надпочечнике) может быть случайной находкой при плановом УЗИ обследовании младенцев при диспансеризации.
- Нейробластома – гормонопродуцирующая опухоль, способная к секреции катехоламинов – адреналина, норадреналина и дофамина, в моче, как правило, повышена экскреция их метаболитов – ванилилминдальной и гомованилиновой кислот.
- В 95% случаев гормональная активность нейробластомы тем больше, чем выше степень её злокачественности. Эффекты секретируемых гормонов вызывают

специфические клинические симптомы нейробластомы – гипертонические кризы, диарею (вазоактивный интестинальный полипептид), потливость, эмоциональную лабильность, периодический субфебрилитет и т.д.

- С паракринной секрецией опухоли различных субстанций связано развитие аутоиммунных реакций, таких как церебеллярный синдром (опсоклонус-миоклонус, энцефалопатия Кинсбурна) с некоординированными, нерегулярными движениями туловища и конечностей, миоклонусом и хаотичными движениями глазных яблок.
- При локализации в заднем средостении и в забрюшинном пространстве в ряде случаев отмечается прорастание опухоли через межпозвоночные отверстия в позвоночный канал, что приводит к компрессии спинного мозга с развитием пареза конечностей и нарушения функции тазовых органов. Иногда паралич служит первым симптомом заболевания.
- В ряде случаев развиваются торакоабдоминальные опухоли - с паравертебральным прорастанием нейробластомы из забрюшинного пространства в средостение или наоборот.

Стадии заболевания

- Существует несколько систем стадирования нейробластомы.
- Наиболее точной является модифицированная система, разработанная Международным противораковым союзом (INSS) (табл. 3).

Диагностика нейробластомы

Методы обследования пациентов

Физикальные методы

- Оценка плотности опухоли.
- Оценка поверхности опухоли.
- Подвижность опухоли.
- Размеры образования.
- Пальпацию всех доступных групп периферических лимфатических узлов.
- Измерение артериального давления.
- Неврологический статус.

Табл. 3

Стадирование нейробластомы по системе INSS

Стадия	Распространенность опухолевого процесса	Схема
--------	-----------------------------------------	-------

I	Локализованная опухоль с возможностью полного удаления (с или без микроскопических резидуальных очагов опухоли; в лимфатических узлах той же стороны при микроскопическом исследовании опухолевые клетки не обнаруживаются; лимфатические узлы, прилежащие к первичной опухоли и удаляемые вместе с нею могут содержать опухолевые клетки).	
IIА	Локализованная опухоль, макроскопически полностью не удаляемая; в лимфатических узлах той же стороны, не примыкающих к опухоли, при микроскопическом исследовании опухолевые клетки не обнаруживаются.	
IIВ	Локализованная опухоль с возможностью макроскопически полного или частичного удаления; в лимфатических узлах той же стороны, не примыкающих к опухоли, определяются опухолевые клетки. Лимфатические узлы на противоположной стороне не содержат опухолевых клеток.	
III	Неудаляемая односторонняя опухоль, инфильтративно распространяющаяся за среднюю линию, с или без поражения регионарных лимфатических узлов; локализованная односторонняя опухоль с поражением регионарных лимфатических узлов противоположной стороны; опухоль с двусторонним распространением по отношению к средней линии с инфильтративным ростом (удаляемая) или распространяющаяся по лимфатическим узлам.	
IV	Любая первичная опухоль с поражением отдаленных лимфатических узлов, костей скелета, костного мозга, печени, кожи и/или других органов (за исключением органов и возраста, обозначенных в стадии IVS).	
IVS (только у детей до 1 года)	Любая первичная опухоль (как при стадиях I, IIА, IIВ) с диссеминацией в кожу, печень и/или костный мозг (при наличии не более 10% опухолевых клеток).	

Лабораторные методы

- В анализах крови специфичных для нейробластомы симптомов не выявляется, при поражении костного мозга наблюдается анемия, лейкоцитопения, тромбоцитопения.
- Анализ мочи, как правило, без патологических изменений.
- Оценка гормональной активности опухоли: определение экскреции катехоламинов и их метаболитов в крови и моче (ванилилминдальная и гомованилиновая кислоты).
- Определение нейрон-специфичной эналазы в сыворотке крови.
- Перед началом специфической терапии всегда проводится верификация диагноза; диагноз нейробластомы ставится при гистологическом исследовании биоптата первичной опухоли или метастазов, или при сочетании наличия опухолевых клеток в костном мозге и повышенного уровня суточной экскреции катехоламинов.
- В последнее время все большее внимание уделяется прогностически неблагоприятным молекулярно-биологическим факторам риска. Наиболее значимыми из них являются амплификация n-тус онкогена, аллельная делеция (потеря гетерозиготности) 1p, 11q и других участков хромосом, трисомия 17q.

Инструментальные методы

- **Эхография**
 - При УЗИ брюшной полости можно обнаружить образование в забрюшинном пространстве, нередко гетерогенной эхоструктуры с участками обызвествлений.
 - УЗИ позволяет провести дифференциальную диагностику забрюшинных новообразований.
 - Метод полезен для оценки степени эффекта неoadьювантной полихимиотерапии.
 - УЗИ позволяет оценить степень местного и отдаленного распространения злокачественного процесса и выявляет метастатическое поражение печени и лимфатических узлов.
- **Рентгенологическая диагностика**
 - Внутривенная урография дает возможность провести дифференциальную диагностику между нейробластомой (смещение чашечно-лоханочной системы) и опухолью Вилмса (деформация чашечно-лоханочной системы).
 - Внутривенная урография позволяет оценить степень анатомического и функционального поражения почек (при надпочечниковой локализации нейробластомы).
 - Типичным является обнаружение кальцификатов в структуре опухоли, что служит хорошим прогностическим признаком нейробластомы.

- **Компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства**
 - дает информацию об анатомическом отношении опухоли к окружающим тканям и органам.
 - позволяет оценить структуру опухоли, выявление кальцификатов указывает на возможное «созревание» опухоли.

- **Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и позвоночника**
 - МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – это безопасный и высокоинформативный метод исследования, который проводится с целью оценки состояния всех органов и структур брюшной полости и забрюшинного пространства и выявления патологических изменений в них.
 - Контрастные препараты, применяемые при МРТ, не содержат йод, безопасны для организма и не вызывают аллергических реакций, что особенно важно в детской практике.
 - МРТ позволяет не только уточнить локализацию опухоли, точные размеры новообразования и соотношение его с окружающими тканями, но и выявить метастатические очаги в печени и брюшной полости.
 - МРТ дает возможность оценить состояние костных структур и мягких тканей позвоночного столба и позвоночного канала.
 - При МРТ можно увидеть выраженный мягкотканый компонент, наблюдается «пальцеподобное» распространение в позвоночный канал, опухоль прорастает в эпидуральное пространство и сдавливает спинной мозг.
 - МР-сигнал зависит от наличия в новообразовании петрификатов, кист, кровоизлияний.

- **Миелография**
 - Миелография является дополнительным методом исследования, позволяющим оценить проходимость субарахноидального пространства.
 - При МР-миелографии можно четко визуализировать контуры спинного мозга, степень его компрессии при прорастании нейроblastомы в спинномозговой канал.
 - При экстремедулярных опухолях определяется симптом «стоп-контраст».

- **Радиоизотопные исследования**
 - Одним из наиболее информативных методов топической диагностики нейроblastом является сцинтиграфия с

метайодбензилгуанидином (МИБГ), меченным ^{123}I , который концентрируется в клетках незрелой хромоафинной ткани, таким образом, метод позволяет выявить не только первичную опухоль, но и наличие регионарных и отдаленных метастазов.

- При остеосцинтиграфии можно выявить наличие отдаленных костных метастазов.
 - Миело-, лиено-, гепатосцинтиграфия необходима для подтверждения метастатического поражения костного мозга, печени, селезенки при злокачественной нейрогенной опухоли.
- **Исследование костного мозга (миелограмма и трепанобиопсия)** используется
 - Для уточнения наличия поражения костного мозга.
 - **Особенности течения нейробластомы**
 - Регрессия – способность опухоли к инволюции (спонтанной или индуцированной минимальной полихимиотерапией или лучевой терапией) у детей до 1 года с IVS стадией заболевания.
 - Реверсия – способность опухоли к дифференцировке («созреванию»), т.е. переход от более злокачественных форм в доброкачественные ганглионевромы (спонтанно или индуцированно).
 - В некоторых случаях опухолевый процесс имеет обратную направленность: склонность к агрессивному течению и быстрому метастазированию.
 - **Дифференциальная диагностика нейробластомы забрюшинной локализации**
 1. Пороки развития почки.
 2. Гидронефроз.
 3. Опухоль Вилмса.
 4. Другие опухоли забрюшинного пространства.

Лечение нейробластомы

- Системная полихимиотерапия (в неоадьювантном и адьювантном режимах).
- Хирургическое лечение.
- Лучевое лечение.

Неоадьювантная полихимиотерапия

- Необходимость проведения ПХТ определяется стадией заболевания и наличием или отсутствием неблагоприятных биологических факторов (n-тус амплификация).

- ПХТ позволяет уменьшить размеры первичной опухоли, что делает хирургическое вмешательство более радикальным.
- Базовыми препаратами для лечения нейробластомы являются винкристин, циклофосфамид, антрациклины, ифосфамид, препараты платины, этопозид.

Особенности хирургического лечения

- При локализованных стадиях заболевания лечение может ограничиться радикальным удалением опухоли.
- При III-IV стадиях заболевания оперативный этап проводится после проведения неoadъювантной полихимиотерапии.
- При невозможности радикального удаления опухоли в послеоперационном периоде лечение дополняется лучевой терапией.
- При оперативном вмешательстве должна присутствовать бригада сосудистых хирургов, т.к. в злокачественный процесс нередко вовлечены магистральные сосуды.
- При операции проводится ревизия всех органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
- Ложе опухоли необходимо отметить рентгеноконтрастными скрепками для последующего планирования лучевой терапии и динамического наблюдения.
- В ближайшие 5-7 дней после операции следует начать адъювантное лечение (полихимиотерапия с/без лучевой терапией).

Адъювантная полихимиотерапия

- Лекарственное лечение необходимо начать через 5-7 дней после операции.
- При отсутствии показаний для проведения 2-й линии полихимиотерапии в схемах лечения используются те же базовые препараты, как и при неoadъювантной терапии.

Лучевая терапия

- При нерадикальном характере операции с наличием активной остаточной опухоли проводится облучение резидуальной опухолевой ткани, парааортальных лимфатических узлов и зон связи опухоли с окружающими органами и тканями.
- Облучение осуществляется ежедневно, начиная с 5-7-го дня после операции.
- Разовая экспозиционная доза составляет 1,6-2,0 Гр, суммарная очаговая доза с учетом локализации опухоли может достигать 30 - 40 Гр.
- Возможно назначение предоперационной лучевой терапии в СОД 20 Гр.

- По показаниям проводится облучение метастатических очагов (с лечебной, иногда с противоболевой целью).
- В случае наличия неблагоприятных прогностических факторов, в частности, выявление в опухоли амплификации n-тус онкогена, рекомендовано проведение высокодозной ПХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.
- Для больных с высоким риском развития рецидива (распространенные стадии заболевания с наличием неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров) рекомендовано проведение "поддерживающей" дифференцирующей терапии 13-цис-ретиноевой кислотой.

Наблюдение, сроки и объем обследования

- Диспансерное наблюдение за детьми с нейробластомой после окончания лечения осуществляется в поликлинике онкологического учреждения, где больной проходил лечение, или по месту жительства.
- Детский онколог должен проводить осмотр 1 раз в 1,5-2 мес в течение первого года после окончания лечения, 1 раз в 3 мес – в течение 2-го года, 1 раз в 6 мес – на протяжении следующих 2 лет, в дальнейшем – 1 раз в год.
- Для динамического наблюдения за этими больными необходимо периодически мониторировать уровень суточной экскреции катехоламинов и уровень нейрон-специфической энолазы в сыворотке крови.
- С учета больных не снимают.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Гр – Грей

КТ – компьютерная томография

МИБГ – метайодбензилгуанидин

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПХТ – полихимиотерапия

УЗИ – ультразвуковое исследование

^{123}I – радиоактивный нуклид химического элемента йода с атомным номером 53 и массовым числом 123

INSS – **I**nternational **N**euroblastoma **S**taging **S**ystem – Международная система стадирования нейробластомы

SIOP – **I**nternational **S**ociety of **P**aediatric **O**ncology – Международное общество детской онкологии

WAGR-синдром – **W**ilms **T**umor, **A**niridia, **G**enito-**U**rinary **A**nomalies, **M**ental **R**etardation – акроним, объединяющий следующие симптомы: опухоль Вилмса, аниридия, патология мочеполовых органов, умственная отсталость

WT – **W**ilms **T**umor – ген-супрессор, потеря гетерозиготности которого приводит к развитию опухоли Вилмса

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вейнер М.А., Кейро М.С. Секреты детской онкологии и гематологии. – М.: Бином, Диалект, 2008.
2. Детская онкология. Национальное руководство / Под ред. М. Алиева, В. Полякова, Г. Менткевича, С. Маяковой. – М.: Практическая медицина, 2012.
3. Детская онкология: Руководство для врачей / Под ред. М.Б. Белогуровой. – СПб.: СпецЛит, 2002.
4. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В. Детская онкология: Учебник. – 2-е изд. Перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002.
5. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология – С-П.: С-Пб МАПО, 2004.
6. Клинические лекции по детской онкологии. В 2 частях / Под ред. Л.А. Дурнова. – М.: МИА, 2006.
7. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2008.
8. Клинические лекции по детской онкологии том. 1 /под ред. Л.А. Дурнова, Москва, 2004.
9. Клинические лекции по детской онкологии том. 2 /под ред. Л.А. Дурнова, Москва, 2006.
10. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е.М., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование – М., Практика, 1996.
11. Радионуклидные исследования функции почек и уродинамики в онкологии / под ред. М.И. Давыдова, Б.И. Долгушина – М.: Практическая медицина, 2007.
12. Руководство по детской онкологии / под ред. акад. РАМН Л.А. Дурнова, М. Изд. «МИКЛОШ», 2003г.
13. Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями – М.: «МЕДПРАКТИКА-М», 2009.
14. Nai-Kong V.Chenng Neuroblastoma, 2005.
15. Pizzo Ph.A., Poplack D.G. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th Edition, 2011.

СОДЕРЖАНИЕ

Цель занятия.....	3
Форма проведения занятия.....	3
План занятия.....	3
Анатомия забрюшинного пространства.....	3
Классификация опухолей забрюшинного пространства.....	4
Особенности опухолей забрюшинного пространства.....	5
Нефробластома.....	5
Эпидемиология.....	5
Этиология.....	5
Клиническая картина при нефробластоме.....	6
Стадии заболевания.....	7
Диагностика нефробластомы.....	7
Методы обследования пациентов.....	7
Физикальные методы.....	7
Лабораторные методы.....	8
Инструментальные методы.....	9
Эхография.....	9
Рентгенологическая диагностика.....	9
Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).....	9
Ангиография.....	10
Дифференциальная диагностика опухоли Вилмса.....	10
Лечение нефробластомы.....	10
Неoadьювантная полихимиотерапия.....	10
Особенности хирургического лечения.....	10
Адьювантная полихимиотерапия.....	11
Гистологические группы нефробластомы согласно рекомендациям SIOP-протокола (после неoadьювантной химиотерапии).....	11
Лучевая терапия.....	12
Наблюдение, сроки и объем обследования.....	12
Нейробластома.....	12
Эпидемиология.....	12
Степени злокачественности опухоли.....	13
Клиническая картина при нейробластоме.....	13
Стадии заболевания.....	14
Диагностика нейробластомы.....	14
Методы обследования пациентов.....	14
Физикальные методы.....	14
Лабораторные методы.....	16
Инструментальные методы.....	16
Эхография.....	16
Рентгенологическая диагностика.....	16

Компьютерная томография.....	17
Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и позвоночника	17
Миелография.....	17
Радиоизотопные исследования.....	17
Исследование костного мозга (миелограмма и трепанобиопсия).....	18
Особенности течения нейробластомы.....	18
Дифференциальная диагностика нейробластомы забрюшинной локализации.....	18
Лечение нефробластомы.....	18
Неoadьювантная полихимиотерапия.....	18
Особенности хирургического лечения.....	19
Адьювантная полихимиотерапия.....	19
Лучевая терапия.....	19
Наблюдение, сроки и объем обследования.....	20
Список сокращений.....	21
Список литературы.....	22