

**Катедра по образна диагностика и лъчелечение,  
Факултет по медицина към Медицински университет  
„Проф. Д-р Параскев Стоянов”- ВАРНА**

**Доц. д-р Лена Петкова Маринова, дм**

**Лъчелечението в  
комплексното лечение на  
примитивните  
герминативноклетъчни  
тумори**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд за присъждане на  
научна степен „доктор по медицина”**

**Варна, 2013г.**

Дисертантът работи като доцент по лъчелечение към Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов” Варна – Катедра по образна диагностика и лъчелечение. Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на разширен Катедрен съвет на Катедрата по образна диагностика и лъчелечение към МУ – Варна в МБАЛ „Св. Марина” ЕАД - Варна.

Клиничните проучвания са извършени в Клиничния център по нуклеарна медицина и лъчелечение МУ- София Клиника по лъчелечение – МБАЛ „Царица Йоанна” и Отделение по лъчелечение към СБАЛОЗ-Варна.

Дисертационният труд съдържа 327 стандартни страници (без книгописа), 197 фигури, 32 таблици и 558 литературни източника, от които 5 на кирилица и 553 на латиница.

Защитата ще се проведе на ..... Г., от ..... часа  
в зала ..... , Медицински университет - Варна.

**Катедра по образна диагностика и лъчелечение,  
Факултет по медицина към Медицински университет  
„Проф. Д-р Параскев Стоянов”- ВАРНА**

**Доц. д-р Лена Петкова Маринова, дмн**

**Лъчелечението в  
комплексното лечение на  
примитивните  
герминативноклетъчни  
тумори**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд за присъждане на  
научна степен „доктор по медицина”**

**Научна специалност:**

**Медицинска радиология и рентгенология  
(вкл. използване на радиоактивни изотопи)**

**Варна, 2013г.**

## Съкращения

ASCO- Американска онкологична асоциация	MeV- мегаелектрон волта
AT/RT или AT/PT -атипичен тератоиден рабдоиден тумор	МЯР-магнитно-ядрен резонанс
αFP- алфа-фетопротеин	NSE-неврон-специфична енолаза
αPDGFR- алфа-рецептор на тромбоцитния растежен фактор	NGCT- негерминативноклетъчни тумори
βHCG- бета- човешки хорион-гонадотропин	NCI-Национален Онкологичен Институт към ASCO
ГБ- гонадобластом	НФТ- назофарингеален тератом
ДД- диференциална диагноза	ООД- обща огнищна доза
ДНК- дезоксинуклеинова киселина	ПЛЛ- профилактично ЛЛ
ДНЕТ-дезмопластични невроепителни тумори	ПМН- първичен мозъчен невробластом
ДОД-дневна огнищна доза	PET- позитрон-емисионна томография
CEA- карцино-ембрионален антиген	PLAP- плацентарна алкална фосфатаза
CA 19-9- карциномен антиген 19-9	PNET- примитивен невроектодермален тумор
CA 125- карциномен антиген 125	PSG-ген– специфичен за бременността β1 гликопротеини
СК -цитокератин	PDGFRα- α рецептор на тромбоцитния растежен фактор
CIS- Карцином ин ситу	pPNET-периферен примитивен невроектодермален тумор
CREB- Човешки свързващ протеин	pRb- ретинобластомен протеин
<sup>60</sup> Co – кобалт 60 (радионуклид, който е вграден в апарата за перкутанно ЛЛ)	Ptc-трансмембанен протеин/Patched ген
ECTF- Ewing саркомна туморна фамилия	RNA- рибонуклеинова киселина
EC- Ewing сарком	PHK- рибонуклеинова киселина
ES- Ewing сарком	PX- радиохирургия
EMA -епителен мембранен антиген	CPX- стереотаксична радиохирургия
EGFR- рецептор на епидермалния растежен фактор	CEB- стереотаксична ендоскопска вентрикулостомия
GCT-герминативноклетъчни тумори	СИМЛЛ - стереотаксично интензивно модулирано ЛЛ
G- степен на диференциация (зрялост) на туморните клетки	СБ- стереотаксична биопсия
GFAP-глиален фибрилераен киселинен протеин	Sa- сарком
Gy- физична единица за погълната доза	SCF- стволото клетъчен фактор
ЗЧЯ - задна черепна ямка	SMA -гладко-мускулен актин
ЗД- КЛЛ- ЗД конформно ЛЛ	SPECT- спект позитрон-емисионна компютърна томография
IL- Интерлевкин-2	ССС- плоскоклетъчен карциномен антиген
IGFII- инсулиноподобен растежен фактор	S-100- антиген (протеин)
КТ- компютърна томография	ТГТ-телегаматерия
КМО- клиничен мишенен обем	ХТ- химиотерия
КСЛЛ -краниоспинално лъчелечение	ХТ-ЛЛ- химио-лъчелечение
ЛЛ- лъчелечение	ЦНС- централна нервна система
ЛХТ- лъче-химиотерия	ЧМН- черепно-мозъчни нерви
ЛХЛ- лъче-химиолечение	ЦМН- централномозъчни невроцитомии
ЛТК- локален туморен контрол	WHO- Световна здравна организация
LAK- лимфокини активирани клетки-убийци	
LCA-левкоцитен общ антиген	
LDH- лактат-дехидрогеназата	
MAGE-антигени отгонорни за туморната реакция	

## Съдържание на дисертационния труд

Въведение

**1. Значимост на проблема**

**2. Цел и задачи**

**3. Клиничен материал и методи**

### **I. Обща част**

1. Патогенеза на герминативноклетъчните тумори

2. Генетични промени при герминативноклетъчните тумори

3. Патогенетични концепции и модели на онкогенезата

4. Герминативноклетъчни и ембрионални тумори

4.1 Клинични случаи от нашата практика- Обсъждане

5. Диагностика на герминативноклетъчните тумори

6. Хирургично лечение при герминативноклетъчните тумори

### **II. Интракраниални ембрионални герминативноклетъчни тумори при деца и подрастващи**

1. Биологична характеристика, прогностични фактори, класификация и стадиране

2. Клинична симптоматика при интракраниалните герминативноклетъчни и ембрионални тумори

3. Краниоспинално лъчелечение на интракраниалните герминативноклетъчни тумори

3.1 Лъчелечение на целия мозък 3.2 Лъчелечение на спиналната ос

4. Комплексно лечение при интракраниалните герминативноклетъчни тумори

5. Герминативноклетъчни тумори в пинеалната област

5.1 Клиничен случай на пинеален гермином- Обсъждане

6. Интракраниални примитивни невроектодермални тумори при деца и подрастващи

6.1 Супратенториален примитивен невроектодермален тумор (PNET)

6.2 Епендимом и епендимобластом

6.3 Медулоепителиом

6.4 Първичен мозъчен невробластом при деца и подрастващи

6.4.1 Първичен мозъчен невробластом при възрастни; Клиничен случай от нашата практика- Обсъждане

6.4.2 Атипичен централномозъчен невроцитом с висок пролиферативен индекс

6.4.3 Ембрионални тумори с изобилие на неврогенни и истински розетки

6.5 Медулобластом/ инфратенториален PNET

6.5.1-3 Клинични случаи на медулобластом в детска и зряла възраст- Обсъждане

6.6 Атипични рабдоидно-мозъчни тумори

### **III. Периферни екстракраниални герминативноклетъчни тумори**

1. Периферни екстракраниални герминативноклетъчни тумори при деца и подрастващи

1.1 Синоназални и челюстни герминативноклетъчни тумори

1.2 Медиастинални герминативноклетъчни тумори

1.2.1 Медиастинални семиноми

1.2.2 Медиастинални несеминоми

1.2.3 Клинични случаи

### **IV. Периферни примитивноневроектодермални тумори**

1. Меланотични невроектодермални тумори при новородени и малки деца

2. Неоплазми от Ewing- саркомната фамилия

2.1 Сарком на Ewing при деца, подрастващи и възрастни

2.2. Мекотъканен извънскелетен Ewing сарком/ периферен PNET в подрастваща възраст

2.2.1 Проксимални и дистални епителоидни саркоми/малигнени рабдоидни тумори

2.2.2 Примитивни мекотъканни саркоми/ектомезенхимомии

2.3 Екстраосален Ewing сарком при възрастни

2.3.1 Малигнен мекотъканен меланом/ периферен Ewing сарком

2.4 Първични пара и интраспинални PNET

2.4.1 Първични пара и интраспинални атипични тератоидно/рабдоидни тумори

2.5. Ретроперитонеални PNET

2.5.1 Лъчелечение на ретроперитонеалните неоплазии / саркоми и PNET/

2.6 Тумор на Askin

3. ИХХ анализ за ДД на дребноклетъчни ембрионални тумори в детска и юношеска възраст 3.1 Клинични случаи от нашата практика- Обсъждане

4. ИХХ анализ за ДД на нискодиференцирани неоплазии при възрастни

4.1 Клинични случаи от нашата практика- Обсъждане

#### **V. Гонадни герминативноклетъчни тумори**

1. Гонадни герминативноклетъчни тумори в детската възраст

1.1 Солидни овариални тумори в детската възраст 1.2 Тестикуларни тумори в предпубертетната възраст

2. Овариални герминативноклетъчни тумори при възрастни

2.1 Злокачествени герминативноклетъчни тумори 2.2 Клинични случаи със злокачествен тератом

3. Тестикуларни герминативноклетъчни тумори в зряла възраст

4. Клинични случаи от нашата практика

#### **VI. Мястото на лъчелечението в комплексния терапевтичен алгоритъм на герминативноклетъчните тумори**

1. Лъчечувствителност на герминативноклетъчните тумори

2. Лъчелечение на герминоми неоплазии

3. Лъчелечение на негерминоми неоплазии

4. Лъчелечение на мозъчни PNET

5. Лъчелечение на периферни екстракраниални PNET

#### **VII. Дискутабилни проблеми в лъчелечението на примитивните герминативноклетъчни тумори**

#### **VIII. Собствени изводи**

#### **IX. Приноси**

#### **X. Публикации и участия във форуми свързани с настоящия труд**

#### **XI. Библиография**

## **Въведение**

Изворът за този труд е ежедневната клинична практика, която ни среща с примитивните герминативноклетъчни тумори в детската и млада възраст.

Ембрионалните мозъчни тумори и голяма част от периферните герминативноклетъчни неоплазми от фамилията на Ewing саркома се диагностицират при деца и подрастващи. Този факт ги определя като социално значими онкологични заболявания.

Хистогенезата на примитивните герминативноклетъчни тумори дефинира тяхното патохистологично разнообразие и биологична агресивност. Патохистологичната класификация на тази хетерогенна група неоплазми е оптимизирана и коригирана нееднократно. Ранната своевременна диагностика изисква стриктна патохистологичната верификация, изискваща допълнителни изследвания, включващи имунохистохимия, електронна микроскопия и молекулярно-генетичен анализ. Налага се серумен и ликворен анализ за нивото на редица туморни маркери, характеризиращи гирминония или негерминомен характер на заболяването и потвърждаващи патохистологичната диагноза. Недостатъчно екзактната диагностика води до фатални последици, поради неадекватно изграден терапевтичен алгоритъм.

Рядката заболяемост и недостатъчната клинична насоченост за тези социално значими заболявания е причина за късната диагностика, предопределяща лошата прогноза и неблагоприятния лечебен изход. Диагностиката на примитивните герминативноклетъчни тумори обхваща широк панел от лабораторни, патохистологични и образни изследвания.

Въпреки комплексното онкологично лечение се отчита туморна прогресия и късно рецидивирание, обстоятелства, налагащи оптимизиране на всеки един от противотуморните лечебни метода. Не по-маловажен е въпросът за мястото на всеки един от тях в комплексното лечение на тази хетерогенна група неоплазми. При всяка една подгрупа примитивни герминативноклетъчни тумори се очертават специфични туморни характеристики, определящи малигнеността и необходимостта от съответното комплексно лечение.

### **1. Значимост на проблема**

Лъчечувствителността и лъчелечимостта на примитивните герминативноклетъчни тумори се базира на редица фактори като ембриология, патохистогенеза, молекулногенетични клетъчни промени и патохистологичната туморна характеристика, подкрепена от ИХХ анализ. Извън гонадните семиноми и несеминоми неоплазми няма достатъчно ясни данни за туморната лъчечувствителност на герминативноклетъчните тумори. В световната онкологична практиката се откриват единични съобщения свързани с туморната лъче- и химиочувствителност, факт, затрудняващ оптимизирането на комплексното лечение. Смята се, че смесените герминоми са изключително лъчерезистентни и подлежат единствено на палиативно лъчелечение. Налага се прецизиране на редица прогностични и предиктивни туморни характеристики, определящи съответната туморна малигненост и необходимостта от комплексен онкологичен подход.

Рядката заболяемост и патохистологичното разнообразие на ектопичните екстрагонадни мозъчни и периферни герминативноклетъчни тумори са причина за липса на общоприети комплексни лечебни алгоритми.

Биологичната характеристика и агресивност на рядко срещаните злокачествени примитивни герминативноклетъчни тумори изисква комплексно противотуморно лечение, включващо операция, лъчелечение и ПХТ.

Въпреки проведеното комплексно лечение се отчитат неблагоприятни лечебни резултати, налагащи оптимизиране на мястото на всеки един от горепосочените онкологични метода.

Често се пренебрегва прилагането на адювантното следоперативно лечение като ЛЛ и ПХТ. Този факт се дължи на недостатъчните данни за лъчелечебната и химиотерапевтичната ефективност при редица рядко срещани ектопични герминоми, негерминоми и примитивно невроектодермални тумори (PNET). Самостоятелното оперативно лечение е свързано с бърза туморна прогресия или рецидивирание, предопределящо лошата прогноза.

Прецизирането на ЛЛ в комплексното лечение е свързано с индивидуализиран подход, съобразен с туморната характеристика, риска и възрастта на пациента. Налага се определяне на адекватен КМО, оптимално фракциониране на лъчевата доза, както и относно съчетаването на ЛЛ с ХТ. При децата се налага провеждане на ефективно комбинирано лечение, последвано от минимална ранна и късна лъчевоиндуцирана токсичност. Този факт изисква стриктно прецизиране на мястото и ролята на ЛЛ, т.е. оптимално съчетаване с останалите онкологични методи – операция и ПХТ.

Липсва консенсус за редица дискутабилни лъчелечебни въпроси, свързани с оптималния КМО, необходимите канцерицидни ДОД и ООД при радикално ЛЛ и неговото фракциониране.

## **2. Цел и задачи:**

Всички горепосочени факти, собствените наблюдения и данните от литературния обзор върху редките примитивни герминативноклетъчни тумори определиха важността както на методологичните, така и на практическите аспекти на оптималното комплексно лечение с акцент върху ролята на лъчелечението. Подобрените лечебни резултати в онкологията са следствие от оптимална комбинация между трите лечебни противотуморни метода- операция, лъчелечение и ПХТ. ЛЛ е важен локален онкологичен метод, подобряващ ЛТК, безрецидивната и общата далечна преживяемост. Редицата недостатъчно уточнени лъчетерапевтични параметри определиха целта на проучването.

**Основната цел е оформяне и предложение на лъчелечебни алгоритми в комплексното лечение на примитивните герминативноклетъчни тумори.**

**За постигане на тази цел си поставихме следните задачи:**

- 1. Да се извърши теоретично обобщение на патогенезата и патохистологията на примитивните герминативноклетъчни тумори.**
- 2. Да се обобщят теоретичните познания за комплексното лечение и постигнатите лечебни резултати.**
- 3. Да се анализира лъчечувствителността на всяка отделна подгрупа примитивни герминативноклетъчни тумори.**
- 4. Да се анализира и предложи оптималното място на ЛЛ в комплексното лечение на примитивните герминативноклетъчни тумори .**
- 5. Да се предложат комплексни лъчелечебни алгоритми, включващи оптималните лъчелечебни параметри като КМО, ДОД, ООД и фракциониране на ЛЛ.**

Целта и задачите на настоящия труд определиха неговата монографична форма.



### 3. Клиничен материал и методи

#### 3.1 Обект на клиничните наблюдения и лечебни резултати

Обект на собствените клинични наблюдения са 118 болни с примитивни герминативноклетъчни тумори, разделени в 5 патохистологични подгрупи (**Табл.1**):

**1/ Гранични ембрионални неоплазми-** Общо 13 болни: 9 краниофарингеома, 1 дезмопластичен невроепителен мозъчен тумор и 3 хордома. В ДД и терапевтичен план се разглежда 1 пациент с хипоталамичен пилоцитен астроцитом.

**2/ Първични мозъчни герминоми и ембрионални мозъчни тумори-** Общо 25 болни. А/ Пинеален мозъчен гермином- 1 болен ; Б/ Супратенториален мозъчен PNET- 3 болни (невробластом/ епендимобластом, анапластичен епендимом; първичен мозъчен невробластом). В ДД и терапевтичен план са представени 2 болни с първичен мозъчен НеХочкинов лимфом. В/ Медулобластом- 20 болни, включващи 18 деца и 2-ма възрастни. Г /Атипичен тератоидно/рабдоиден мозъчен тумор- 1 пациент.

**3/ Първични медиастинални герминоми и негерминоми неоплазми-** Общо 3 болни – несемином; ембрионален тератом и смесен несемином.

**4/ Периферни примитивни невроектодермални тумори от Ewing саркомната фамилия-** Общо 46 болни. А/ Ewing сарком- 41 болни деца. В ДД и терапевтичен план е представен костен спонгиозен хемангиом; Б/ Периферен PNET – 5 болни (естезионевробластом; параспинален PNET; паравертебрален невробластом; ретроперитонеален PNET; смесен герминативноклетъчен ретроперитонеален тумор ) В ДД и терапевтичен план се представят 3 клинични случая (мезенхимен тумор с невроендокринна диференциация; параназален ахроматичен меланом; параспинален малигнен шваном).

**5/ Гонадни герминативноклетъчни тумори-** 25 деца и 6 възрастни ( овариален незрял тератом; злокачествен тератом на кръглата маточна връзка; тестикуларен семином с повишено ниво на AFP; 3 смесени тестикуларни негерминома – тератокарцином, ембрионален карцином с ендодермален синусов тумор и незрял тератоембрионален карцином с хориокарцином) -Общо 31 болни.

**Табл.1** показва клиничните случаи в настоящия труд. Групите пациенти и отделните клинични случаи са представени и обсъдени в съответните глави на обсъжданата тема. Анализа и обсъждането на отделните болни обхваща диагностичната и терапевтична проблематика, предоставена от фактологията на съответния клиничен случай.

патохистологична подгрупа тумори	Брой клиничн и случаи	Патохистологичен вариант
Гранични ембрионални неоплазми	13	9 краниофарингеома;1 дезмопластичен невроепителен мозъчен тумор и 3 хордома
Първични мозъчни тумори	25	1 пинеален мозъчен гермином; 3 супратенториални мозъчни PNET (невробластом/ епендимобластом, анапластичен епендимом; първичен мозъчен невробластом); 20 медулобластома и 1 атипичен тератоидно/рабдоиден мозъчен тумор
Първични медиастинални герминоми и негерминоми тумори	3	несемином; ембрионален тератом и смесен несемином

<b>Перифери PNET от Ewing саркомната фамилия</b>	<b>46</b>	41 Ewing саркома; 5 периферни PNET (естезионевробластом; параспинален PNET; паравертебрален невробластом; ретроперитонеален PNET; смесен герминативноклетъчен ретроперитонеален тумор )
<b>Гонадни герминативноклетъчни тумори</b>	<b>31</b>	25 деца и 6 възрастни (1 овариален незрял тератом; 1 злокачествен тератом на кръглата маточна връзка; 1 тестикуларен семином с повишено ниво на AFP; 3 смесени тестикуларни негерминома (тератокарцином, ембрионален карцином с ендодермален синусов тумор и незрял тератоембрионален карцином с хориокарцином)

Въпреки изключително рядката заболяемост от примитивни герминативноклетъчни тумори, обсъжданата тема разполага с обширен клиничен материал - **118 герминативноклетъчни тумори** от които 78 деца и 40 възрастни. В ДД план са анализирани 19 болни от които 14 възрастни с недиференцирани малигноми и 5 деца с дребноклетъчни ембрионални солидни неоплазми (**Табл.2**) .

<b>В ДД план на съответната подгрупа тумори</b>	<b>Патохистологичен вариант</b>	<b>Разгледани кл. случаи в ДД план-деца и възрастни</b>
Герминативноклетъчни и ембрионални мозъчни тумори	хипоталамичен пилоцитен астроцитом в ДД на краниофарингеом	<b>1</b>
Интракраниални PNET	мозъчни първични НХЛ в ДД на мозъчен супратенториален PNET	<b>2</b>
<b>Периферни PNET</b>	костен спонгиозен хемангиом в ДД на костен Ewing Sa; мезенхимен тумор с невроендокринна диференциация; параназален ахроматичен меланом; параспинален малигнен шваном	<b>4</b>
<b>Периферен PNET в детската и юношеска възраст</b>	ембрионални рабдомиосаркоми и синовиален сарком	<b>3</b>
<b>Периферен PNET при възрастни</b>	атипичен G2 менингеом; анапластичен менингеом G3/менингосарком; костен НХЛ; нискодиференциран G3 сарком в маточното тяло ----- миксоидни липосаркоми; плеоморфни мелигнени хистиоцитомы ; паравертебрален липосарком	<b>4</b>  <b>5</b>  <b>Общо 19</b>

## 3.2 Единици и признаци на изследването

### 3.2.1. Единици на изследването

А/ Логически единици- логическа единица са болни с ембрионални и примитивни герминативноклетъчни неоплазми, подложени на лъчелечение ( част от комплексното лечение).

Б/ За анализ на диференциалната диагностика в проучването са включени деца с дребноклетъчни солидни ембрионални неоплазми и възрастни пациенти с недиференцирани тумори.

### 3.2.2 Признаци на изследването

При проведеното проучване бяха анализирани следните данни:

- Класифициране на примитивните герминативноклетъчни тумори – гонадни и екстрагонадни (мозъчни, медиастинални и периферни)
- Патогенетична и патохистологична родственоост между разнообразните подгрупи герминативноклетъчни тумори
- Предпоставки за очакваната лъчечувствителност на отделните подгрупи примитивни герминативноклетъчни тумори
- Степенуване на лъчечувствителността и лъчерезистентността при примитивните герминативноклетъчни тумори
- Групиране на примитивните герминативноклетъчни тумори в зависимост от изявената и очаквана лъчечувствителност и лъчерезистентност
- Необходимост от комплексно лечение при гонадните и ектопични герминоми и негерминоми
- Определяне на оптималното място на ЛЛ при отделните групи герминативноклетъчни тумори
- Уточняване на лъчелечебния радикален или палиативен подход при отделните групи герминативноклетъчни тумори по отношение на КМО, ДОД, ООД, фракциониране и съчетаване или комбиниране с ПХТ.

Основните факториални признаци при наблюдаваните пациенти са:

- Локализация - гонадна или екстрагонадна; ектопична – мозъчна или периферна
- Възраст- деца, подрастващи или възрастни пациенти
- Патохистологична туморна верификация- герминомни или негерминомни тумори, мозъчни или периферни PNET, гранични ембрионални неоплазми.

Като основни резултатни признаци бяха анализирани:

- Хистогенеза и туморна родственоост между примитивните герминативноклетъчни тумори
- Комплекса от диагностични методи- лабораторни изследвания на туморните маркери, патохистологична верификация с ИХХ, образна диагностика- ретгенографии, КТ, МРТ и PET
- Прогнозирана и изявена туморна лъчечувствителност
- Комплексното лечение, предимно ЛЛ – радикално или палиативно, КМО, ДОД, ООД, фракциониране и съчетаването на ЛЛ с ХТ и/или операция.
- Необходимост от стереотаксично ЛЛ или ЛЛ с ускорени частици

### 3.2.3 Източници на информация

По отношение на наблюдаваните и лекувани пациенти, подложени на комплексно лечение (включващо радикално или палиативно ЛЛ) бяха проучени историите на заболяването и лъчетерапевтичните карти.

Клиничният материал е резултат от 20 год. лъчетерапевтична практика, предимно в областта на детската онкология. Пациентите са лекувани за периода 1981-2003г. в Клиниката по лъчелечение към ИСУЛ „Царица Йоанна”- София и за периода 2004-2012 г. в Отделението по лъчелечение към СБАЛОЗ „Д-р М. Марков”- Варна.

### 3.4 Деца с ембрионални и примитивни герминативноклетъчни неоплазми- далечни резултати

- **Медулобластом**-17 деца с медулобластом- 3 и 5 г. преживяемост 65% след комплексно лечение /операция, КСЛЛ със сурдозаж в тумора до 54-56Gy и ПХТ.
- **Естеziоневробластом**- При 6 деца с локално авансирал естеziоневробластом / три в В кл.ст. и три в С кл.ст./ след комплексно лечение / операция, ЛЛ и ПХТ/ отчетохме 33% 5 г. преживяемост.
- **Ewing сарком**- 32 деца с Ewing сарком- 3 и 5 г. преживяемост- 40% и 34% след комплексно лечение (+/-операция, ЛЛ до 55-60Gy и ПХТ); 8 деца след профилактично белодробно ЛЛ без белодробни метастази при период на наблюдение -мин. 5 г. и макс. 12 г.
- **Гонадни и екстрагонадни (мозъчни) детски герминативноклетъчни тумори**- За 25 г. период на наблюдение на 25 деца след комплексно лечение (хирургия + ПХТ +/- ЛЛ) бе отчетена 72,7% 3 г. безрецидивна преживяемост.
- **Краниофарингеом**- Отчетен е 100% ЛТК при 8 деца след операция и ЛЛ при 10 год. период на наблюдение.

**Забележка:** Постигнатата дългогодишна 3 и 5 год. обща и безрецидивна преживяемост е изчислена по метода на Каплан Майер. Гореизложените лечебни резултати са представени, сравнени и анализирани с тези на други автори в съответните глави на настоящия труд.

### 3.5 Особенности на структурата на предложения дисертационен труд

Монографичният вид на настоящия труд беше оформен поради патохистологичната туморна хетерогенност с различно изявена малигненост и различия в налагащото се комплексното лечение. Структурата на разработваната тема се разделя на 5 глави, обхващащи всяка една подгрупа тумори, състоящи се от „Обобщение на литературните данни” с представени собствени фигури, отразяващи неоплазмената патогенеза и собствени диагностични наблюдения и постигнати лечебни резултати. В „Собствени наблюдения с обсъждане и изводи” се представят и анализират отделните рядко срещани примитивни герминативноклетъчни тумори, поставящи диагностични и терапевтични проблеми в клиничната онкологична практика. В останалите 6-та и 7-ма глава е изложен собствен анализ с изводи по отношение на ролята и мястото на ЛЛ в комплексното лечение на примитивните герминативноклетъчни тумори.

## 3.6 Приложени методи

При представяне на анализа и резултатите от собствените клинични наблюдения в настоящия труд са приложени следните методи:

1/ **Диагностични**- Образна диагностика, включваща рентгенографии на бял дроб и кости; КТ, МРТ и PET; патохистологична верификация с ИХХ анализ; лабораторни изследвания на туморни маркери.

2/ **Лъчелечебен метод**- Перкутанно самостоятелно, пред-, следоперативно ЛЛ или съчетано ЛЛ-ХТ, проведено на телегаматерапевтична апаратура с 60-Со.

3/ **Аналитично-графичен метод**- Графично представяне на съответните аналитични разсъждения. При обзорите и обсъждането на комплексното лечение в отделните глави са представени собствени фигури, изобразяващи класификацията и патохистологичната родственикост на отделните подгрупи неоплазми. В последната VI и VII са представени собствени разсъждения чрез фигури, отразяващи комплексния лечебен алгоритъм.

4/ **Метод за определяне на преживяемостта на пациентите**. Приложен е метода на **Каплан Майер** за отчитане на 3 и 5 год. обща и безрецидивна преживяемост на големите туморни подгрупи.

5/ **Статистически метод**- Чрез Кокс- регресионен анализ е определена статистическата значимост на прогностични и предиктивни фактори, определящи прогнозата и ефективността от приложените лечебни методи.

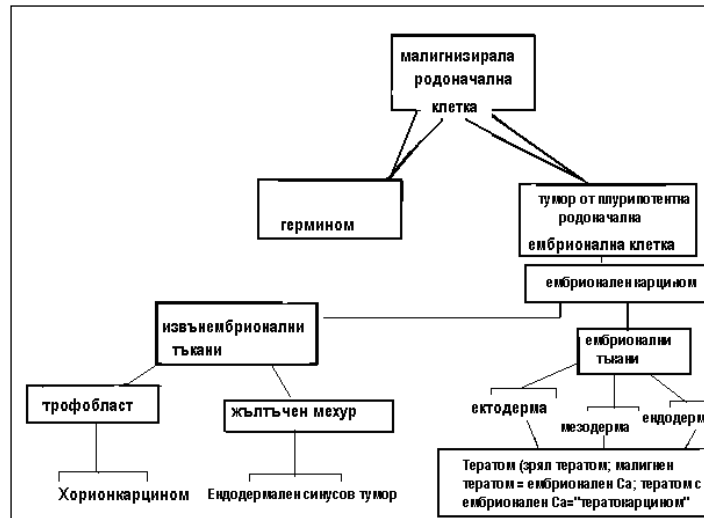
6/ **Емпиричен метод** за анализиране и доказване на очакваната и изявена лъчечувствителност на подгрупите герминативноклетъчни тумори.

По **отношение на диагностичните данни** се изказва благодарност на колегите патохистолози за разширените и екзактни патохистологични заключения, както и на колегите радиолози (рентгенолози и нуклеарни медици) за стриктното и обстойно разчитане на образната диагностика.

## I. Обща част

### 1. Патогенеза на герминативноклетъчните тумори

Ембрионалният произход на патохистологично разнообразните герминативноклетъчни тумори се базира на факта, че са изградени от ембрионални клетки с различна степен на клетъчна диференциация. От **Фиг.1** се вижда, че малигнените неоплазии произхождат от ембрионалната мултипотентна клетка в резултат на нейната малигнена трансформация. Те включват недиференцирания дисгермином /гермином-семином/, примитивния ембрионален карцином, соматичния незрял тератом, трофобластния хориокарцином и извънембрионалният ендодермален синусов тумор (карцинома на жълтъчното мехурче). Зрелите доброкачествени тумори произхождат от зрялата ембрионална мултипотентна клетка и включват доброкачествен зрял кистичен тератом, струма овариум, а след нейната малигнена трансформация се разрастват злокачествените плоскоклетъчни карциноми, карциноидът и тиреоидния карцином. Тератомът произхожда от трите ембрионални клетъчни слоя: енто-, мезо- и ектодермата. Ембрионалният карцином води началото си от плурипотентната родоначална клетка на ембриона. Ендодермалният синусов тумор и хориокарциномът произхождат от неембрионалните клетъчни елементи на жълтъчния мехур и трофобласта (**Фиг.1**).



Фиг.1 Малигнена трансформация

Герминативноклетъчният произход на гонадните тумори е отчетен за първи път от Teilum през 1965. До настоящия момент от клиничната практика се наложиха значителни промени в патохистологичните класификации (Табл.3). Целта е максимално оптимизиране на мястото на герминативноклетъчните тумори в тях. Коя е причината за неопластичната трансформация на нормалната герминативна клетка!? Оказват се два основни фактора, пряко свързани с процесите на клетъчната диференциация ( Фиг.2).

- **Подтискане на клетъчната диференциация (недиференцирани неоплазии)-** като пример: семином и дисгермином
- **Клетъчна диференциация до определено ниво:** 1/ начална –при ембрионалния карцином; 2/ ембрионална – при зрял и незрял тератом; 3/ извънембрионална-хориокарцином и ендодермален синусов тумор (yolk sac тумор)





Фиг.2 Патогенеза на герминативноклетъчните тумори.

Табл.3 Класификация на герминативноклетъчните тумори

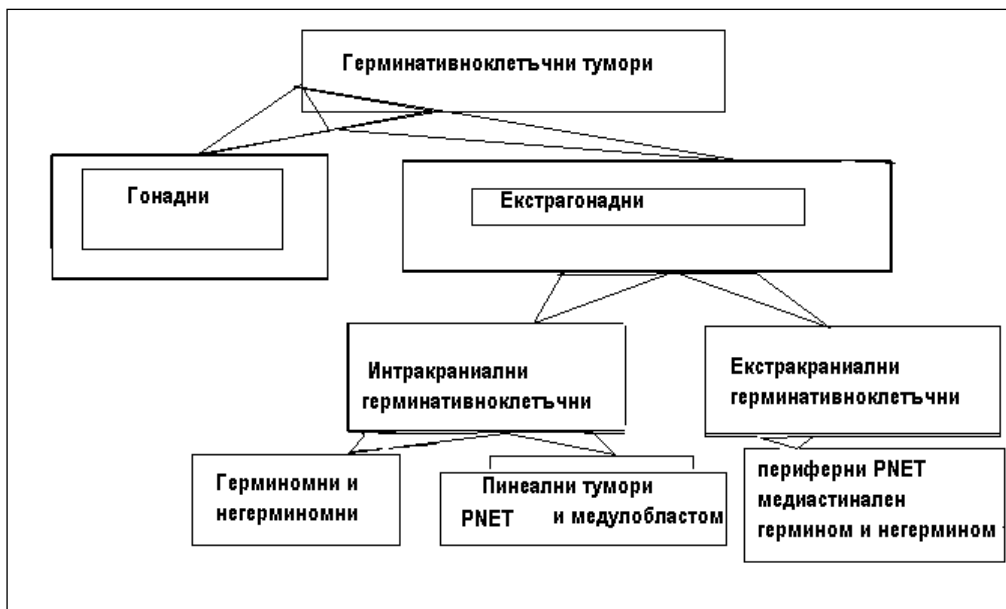
Герминоми	Несеминосни тумори
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Семином:</b> класически, анапластичен, сперматоцитен</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Тератом:</b> Зрял, незрял, злокачествен</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Дисгермином</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ембрионален карцином</b></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Смесени варианти</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Семином; Несемином (семином със синцитиотрофобластни кл. елементи)</li> <li>- Несемином (семином+ ембрионален карцином)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ендодермален синусов тумор</b></li> <li>• <b>Хориокарцином</b></li> </ul>

**Хистология:** В зависимост от своята хистологична характеристика, GCT се класифицират в две основни подгрупи:

- **Недиференцирани герминоми**- наричани семином или дисгермином при гонадна локализация (в тестиса или яйчника); мозъчен и медиастинален гермином.
- **Диференцирани негерминоми- несеминосни герминативноклетъчни тумори (NGCT)**, включващи: тератоми (зрели и незрели/злокачествени), ендодермалния синусов тумор (от жълтъчния мехур- тумор на Teilum) и хориокарцинома.
- От несеминосните неоплазми се оформя **междина група тумори** с белези на диференциация към карцином - примитивния ембрионален карцином, произхождащ от примитивната ембрионална родоначална клетка / подобно на семинома. В практиката се среща често в комбинация със семином и друг несеминомен тумор (тератом или хориокарцином). Оказва се, че най-недиференцираният хистологичен вариант на GCT - герминомът е изключително лъчечувствителен. **Малигнените несеминосни тумори** са изключително лъчерезистентни и с неблагоприятна прогноза след самостоятелно оперативно лечение, т.е без допълнителна, адювантна терапия. **В предвид тяхната различна патогенеза (от ембрионални или неембрионални тъкани), различна клетъчна диференциация и различен терапевтичен отговор, несеминосните герминомноклетъчни тумори се класифицират като неоплазми с различна прогноза.** Екстрагонадните NGCT се срещат предимно интракраниално, рядко с

медиастинална локализация. Някои японски автори отделят незрелите, малигнени тератоми от останалите негерминоми, поради сравнително по-добрата прогноза.

**Локализация-** Предимно се диагностицират **гонадните GCT**, произхождащи от тестиса и яйчника. **Екстрагонадните GCT** разрастват по срединната линия- аксиално. Разделят се на три основни групи в зависимост от своята локализация: **краниални, медиастинални и ретроперитонеални**. Краниалните GCT се диагностицират в пинеалната жлеза или супраселарно. Те се срещат при 60-80% от пинеалните тумори. Медиастиналните GCT са 5-13% от всички медиастинални тумори. По-често се диагностицират при мъжете, предимно в предния медиастинум, в 20% хистологията е негерминомна /несеминомна. Чистите медиастинални семиноми се диагностицират на възраст от 20-40 години. Несеминомните медиастинални тумори са при млади пациенти от 15 до 35 год. възраст. Рядко се наблюдават GCT, локализирани в ретроперитонеума, сакрококцигеалната област, по-рядко в назофаринкса, шията, гръдния кош, абдомена, пикочния мехур или простатата. На **Фиг.3** е представено разнообразието в локализация на герминативноклетъчните тумори.



**Фиг.3.** Локализация на герминативноклетъчните тумори- гонадна и екстрагонадна.

Групата на герминативноклетъчните тумори се обогатява с мозъчните и периферни тумори възникнали от малигнизацията на соматичната мултипотентна сволова клетка. Базата за развитие на **примитивните мозъчни и периферни тумори** е невроектодермалната ембрионална клетка. Тези ембрионални тумори се срещат предимно при деца и подрастващи. Изключително рядко се диагностицират при възрастни пациенти с неблагоприятна прогноза.

На **Фиг.4** е представена цитопатогенезата на примитивните герминативноклетъчни тумори, обединяващи гонадните и ектопичните герминативноклетъчни тумори и **примитивните невроектодермални тумори (PNET)**. В групата на мозъчните PNET се включват медулобластома, епендимома, първичния невробластом, атипичните рабдоидно-тератоидни тумори. Групата на **примитивно** невроектодермалните тумори (PNET) се разширява от рядко диагностицираните **екстракраниални периферни PNET**, които възникват във всяка част от човешкото тяло .





Фиг.4. Цитопатогенеза на примитивните герминативноклетъчни тумори

## 2 Генетични промени при герминативноклетъчните тумори

Герминативноклетъчните тумори са разделени в четири групи в зависимост от техните хромозомни промени (Oosterhuis, 1997).

**Група 1- Незрели тератоми и тумори на жълтъчното мехурче (yolk sac туморите).** Незрелите тератоми предимно са диплоидни, а туморите на жълтъчното мехурче - диплоидни, тетраплоидни или анаплоидни. Отчитат се хромозомни аберации, включващи предимно по-голям брой на хромозомите X, 1, 3, 8, 12, и 14, както и намалено количество на Y и X хромозомите. Може да се открие делеция на 1p и реаранжиране на 3q и 6q хромозомите. Среща се изохромозома 12p (i12p). Често се наблюдава патологичен брой на центромерите при диплоидните и анаплоидните тумори.

**Група 2- Несеминосни малигнени GCT** с типична патология в броя на хромозомите X, 7, 8, 12 и 21, както и делеции на хромозомите Y, 11, 13 и 18. Отново присъства изохромозомата 12p с друга аберация на 12p и 1p.

**Група 3- Зрели тератоми и зрели кистични тератоми.** Срещат се патологични промени извън хромозомите X, 7, 12 и 15. Не се намират хромозомни структурни промени.

**Група 4- Сперматоцитен семином,** предимно диагностициран при възрастни мъже. Цитогенетичните промени не са характерни за тази група. Като патология се отбелязват структурни хромозомни промени, предизвикващи свръхекспресия на някои гени и намалена експресия на други, отключващи патологичните растежни туморни характеристики.

- **Гонадобластомът** е неоплазма с наличие на дисгерминосни, сертолиеви, лайдигови, гранулозноноклетъчни структури и тека клетки. Среща се предимно при лица с гонадна дисгенеза, свързана с наличие на Y- хромозома или на фрагмент от нея. Смята се, че гонадобластомният център GBY е разположен върху Y- хромозомата. Един от кандидатите е ген TSPY. Върху X хромозомата има аналог на този TSPY ген, определен като TSPX- регулатор на клетъчния цикъл. Някои автори определят гонадобластома като доброкачествен тумор, а други като ин ситу неоплазма (непреминал базалната клетъчна мембрана). Често се наблюдава гонадобластомен преход към друг герминативноклетъчен тумор като дисгермином, yolk sac тумор, незрял тератом или хориокарцином.

- **Генетични промени при герминативноклетъчната Ewing туморна фамилия**

**Ewing туморната фамилия** е хетерогенна група неоплазми, включваща костния Ewing сарком, екстраосалните Ewing тумори, периферните примитивни невроектодермални тумори (pPNET или периферна невроепителиома) и туморите на Askin /pPNET на гръдната стена. Всички тези тумори произхождат от малигнизиралата ембрионална соматична мултипотентна стволова клетка. Хипотезата за родствената връзка м/у посочените неоплазми се доказва 20 години по-късно с идентифициране на t(11,22) хромозомна транслокация. Молекулният анализ чрез ETS-онкоген на EWSR1 ген в 22q12 транслокация, доказва наличието ѝ във всички периферни герминативноклетъчни тумори на Юинг- саркомната фамилия. В резултат на тази хромозомна транслокация се образува транскриптивен фактор EWSR1-FLI1, пряко свързан с генезата на тези герминативноклетъчни неоплазми.

Подобни генетични промени се наблюдават и при **периферния примитивен невроектодермален тумор (pPNET)** на костта и меките тъкани, включващи **тумора на Askin**. Както при костния сарком на Ewing и тук, патохистологичната находка се състои от малки, кръгли, синкави клетки с периферен невроектодермален произход. Еднаквата хромозомна транслокация и хистологична находка доказва близката родственост на туморите, оформящи герминативноклетъчната Ewing- саркомна фамилия .

Да отбележим, че при мъжете **стромалният карциноид с невроектодермална диференциация (PNET)** се среща твърде рядко- под 1%. Патохистологично се верифицира като монодермален и тератомен карциноид. Налага се стриктно определяне на степента на диференциацията G1 или G2, както и ДД на монодермалния тератом от друг първичен метастатичен тумор!!!

- **Генетични промени в ембрионалните мозъчни тумори**

Горепосочената хромозомна транслокация t(11,22) не е доказана при **супратенториалните мозъчни PNET**. Те са коренно различни от периферните PNET, което определя тяхното различно онкологично поведение и комплексно лечение.

При **медулобластома** се установява липса на хромозома 8p. Намаленото ниво на локализирания в/у 8p22 хромозома туморсупресорен ген (DLC-1) се смята за основен патогенетичен фактор при медулобластома и супратенториалния PNET.

Основната причина за разрастването на медулобластома е ембрионална мутация на предполагаем герминативноклетъчно тумор- супресорен ген на хромозома 9q31. Засегнатият ген е известен като Patched (Ptc) и представлява трансмембранен рецептор за секретирания лиганд на вълтреклетъчния Sonic Hedgehog (SHH) сигнален път.

**Дезмопластичният вариант на медулобластома**, представляващ 10-20% от спорадичните медулобластоми, също се характеризира с мутацията на Ptc сигналният път. Интересно е, че честота на този специфичен тип медулобластом е изключително малка (1,5%). Друго състояние, предразполагащо развитието на медулобластома е **синдромът на Rubinstein-Taybi (RTS)**. Той се асоциира с микроделеция на хромозома 16p13.3, носеща гена, отговорен за продукцията на човешкия свързващ протеин CREB (сAMP елемент на отговора) или CBP (CREB свързващ протеин). Последният представлява транскрипционен коактиватор, функциониращ в редица трансдукционни сигнални пътища. Той взаимодейства със сигналният път SHH, коактиватор от семейството на транскрипционните Gli-фактори (Глиобластома-1) и в частност Gli-1фактори. С

развитието на медулобластома се свързва и наследственият **синдром на Turcot**, причинен от мутация на APC- ген или на гените на ДНК-репарацията (mismatch repair гени).

• **Атипични терато-рабдоидни мозъчни тумори**

Различната биология и агресивно поведение на **мозъчните AT/RT** (подвид на мозъчния PNET) се свързва с доказан генетичен дефект в 22q11,2 хромозома. Това е генетична алтерация на SMARCB1 със туморсупресорен ген в/у 22q хромозома. При 90% от тези агресивни мозъчни AT/RT се отчита монозомия или делеция на 22-ра хромозома. Прогнозата е значително по-лоша в сравнение с медулобластома. Ген hSNF5/ INI1 е представител на SWI/SNF хромозомния ремоделиращ комплекс локализиран в/у хромозома 22q11.2. Липсата на експресия на INI1 при мозъчните AT/RT се свързва с неблагоприятна прогноза. Средната преживяемост след проведено лечение при голяма част от пациентите е < 1 година.

**Извод:** За разлика от другите мозъчни PNET се оказва, че мозъчният AT/RT има значително по-близка родствена връзка с периферните PNET в предвид генетичния дефект в 22q11,2 хромозома (Табл.4).

**Табл.4 Генетични промени при мозъчните герминативноклетъчни тумори и периферния атипичен тераторабдоиден тумор /AT/PT/**

Тумор	Хромозома	Заболяване	Ген
<b>PNET / медулобластом</b>	5q21-22 9q22,3 17p13 17q	Turcot- синдром NBBCS*	APC PTC
<b>Мозъчни атипични терато-рабдоидни тумори (AT/RT)</b>	<b>монозомия или делеция на 22-ра хромозома</b>	-	генетична алтерация на SMARCB1 със <b>туморсупресорен ген в/у 22q хромозома.</b>
.....	.....		.....
<b>периферни AT/RT</b>	<b>делеция или инактивирана мутация на ген hSNF5/ INI1 в/у хромозома 22q11.2 или реаранжиране на 6-та и 11-та хромозома.</b>		<b>ген i(17q)</b>

NBBCS\* - базалноклетъчен невусен карциномен синдром

- **Атипични тератидно-рабдоидни пара-, интраспинални и бъбречни тумори**

Генетичните промени на 22-ра хромозома разграничават **периферните АТ/РТ** от периферния PNET с типична патология на ген *i(17q)*. Над 50% от периферните АТ/РТ показват делеция или инактивирана мутация на ген *hSNF5/INI1*, който се намира в/у хромозома 22q11.2, както и 22 монозомия или реаранжиране на 6-та и 11-та хромозома. Както споменахме ген *INI1* е представител на *SWI/SNF* хромозомния ремоделиращ комплекс локализиран в/у хромозома 22q11.2. Той е липсващ или мутирал при злокачествените тератоидно-рабдоидни тумори при новородени. Подобно на АТ/РТ липсата на ген *INI1*- експресия при ИХХ характеризира недиференцираните епителоидни саркоми, включващи ангиосаркома, хемангиоендотелиома, туморите на обвивките на периферните нерви.

**Извод:** От гореизложените генетични промени се установява родствена връзка м/у периферните PNET и недиференцираните епителоидни саркоми.

- **Родствена връзка м/у негерминозни тестикуларни тумори и мозъчните PNET**

Примитивните невроектодермални неоплазии са често срещани под формата на негерминативноклетъчни тестикуларни тумори. Изследвани са следните имунохистохимични маркери: *INI1*, *CD57*, *S-100* протеин, *NeuN*, Цитоплазменна *WT1*, Неврофиламент, *CD99*, *GFAP*, Синаптофизин, Хромогранин, *AE1/AE3* Цитокератин, *Fli-1* и Колаген *IV*. При всички тумори се отчита положителна експресия на ген *INI1*. Всички останали маркери са отрицателни (с изключение на Цитоплазменната *WT1* /частично позитивна при голяма част от туморите).

При всички клинични случаи е анализирано наличие или липса на транслокация на 22-ра хромозома. Само при медулоепителиома се доказва транслокация на 22-рата хромозома (22% променени клетки), останалите тринадесет случая са негативни / включително и при един от случаите с периферен PNET.

**Изводи:**

1. Генетичните и ИХХ промени на мозъчните метастази от тестикуларни негерминоми наподобяват мозъчните PNET.
2. Неблагоприятната прогноза при мозъчен PNET и метастатичен тестикуларен негермином, включително и след ПХТ базирана на Цисплатина, налага таргетна медикаментозна терапия.
3. Медулобластома при възрастни изисква комплексно лечение, включващо таргетна медикаментозна терапия.

### **3. Диагностика на герминативноклетъчните тумори**

За диагностиката на герминативноклетъчните тумори се налага обстойна анамнеза ; ПКК с биохимия; туморни маркери - алфа-фетопротеин ( $\alpha$ FP), бета човешки хорион-гонадотропин ( $\beta$ HCG), лактат-дехидрогеназа (LDH); плацентарна алкална фосфатаза; образно диагностични методи и патохистологичен резултат / подробен биопсичен рапорт.

**Образна диагностика:** Ренгенография на гръдна клетка; КТ и МРТ на абдомен и малък таз (при абдоминални и тазови тумори); КТ на гръдна клетка (при медиастинална локализация, лимфно и далечно метастазирание); Костна скintiграфия за костни метастази; КТ или МРТ на мозък (при суспекция за мозъчно разпространение); Ехография на абдомен и малък таз (при овариални тумори); Ехография на тестис; PET/ CT

**Патохистологични данни:**

- **При зрял тератом** се налага изясняване наличието на незрели неврални елементи или окултни злокачествени фокуси. Туморът трябва да се изследва през всеки 1 см.
- **Незрял тератом:** G1- на срез един малигнен фокус; G2- на срез 4 или по-малко от 4 малигнени фокуса ; G3- на срез над 4 малигнени фокуса
- **Гермином, дисгермином или семином**- верига от полигонални клетки отделени чрез фиброзни ивици; петна от плацентарна алкална фосфатаза –над 80% от случаите
- **Тумор на жълтъчното мехурче и ендодермален синусов тумор:** Значителна малигненост в рамките на тератома; инфилтративен тумор състоящ се от псевдопапиларни, ретикуларни, солидни или жълтъчни клетъчни структури
- **Хориокарцином:** Откриват се синцитиотрофобласти и цитотрофобласти; липса на хетерозиготност;
- **Ембрионален карцином:** голямо количество кистична некроза; анаплазия, митотична активност; хеморагия; некроза; липса на телцата на Schiller-Duval

На 11.06.2010г в Чикаго, Американската онкологична асоциация (ASCO) определи точните препоръки за изследване на серумните нива на определени туморни маркери, както и тяхното значение за диагностиката и лечението на тестикуларните и овариални GCT. Отбелязано бе, че няколко туморни маркери като бета човешкия хорион-гонадотропин ( $\beta$ HCG); алфа-фетопропротеина ( $\alpha$ FP) и лактат-дехидрогеназата (LDH) имат значима роля в онкологичното лечение на GCT.

- **Алфа-фетопропротеина (AFP)** е положителен при тумори със следната хистологична характеристика: Фетални чернодробни или ендодермални синусни туморни елементи; ембрионален карцином; ендодермален синусов тумор; тератом.
- **Бета- човешкия хорионгонадотропин ( $\beta$ -HCG)** е положителен при тумори с хистологична характеристика на ембрионален карцином; хориокарцином и тератом.
- **Лактат- дехидрогеназният (LDH) изомер на LDH-1** се изявява при редица тумори с хистологична характеристика на ендодермален синусов тумор.

Терапевтичният отговор (лъче- и химиочувствителността), малигнеността, разпространението и прогнозата на GCT се определят предимно от тяхната клетъчна биологична характеристика (т. е. дали се касае за герминативно- или негерминативноклетъчни тумори).

**При интра- и екстракраниалните GCT** е необходимо предоперативно изследване на серумното ниво на туморните маркери ( $\beta$ HCG и  $\alpha$ FP), както и определяне на тяхното церебро-спинално ликворно ниво при мозъчна и спинална локализация . При наличие на противоположения за извършване на биопсия, тези маркери подпомагат и насочват диагнозата към определен хистологичен туморен вариант. При интракраниалните GCT се налага ликворна цитология за определяне на евентуалното наличие на малигнени туморни клетки. Известен е високият риск от ликворно метастазирание при мозъчните герминативноклетъчни тумори.

**Табл.5** представя серумните нива на туморните маркери при различните патохистологични варианти на герминативноклетъчните тумори.

При **зрял тератом** –  $\beta$ HCG е отрицателен;  $\alpha$ FP може да е леко завишен (при наличие на интестинални жлезни компоненти).

**При гермином-**  $\alpha$ FP е отрицателен;  $\beta$ HCG в ликвора е възможно да има стойности под 100 mIU/ml (средно повишено ниво), което говори за наличие на синцитиотрофобластни елементи. Герминомите с повишен  $\beta$ HCG имат по-лоша прогноза в сравнение с чистите герминоми.

**Хориокарцином-**  $\beta$ HCG е положителен (++);  $\alpha$ FP е отрицателен.

**Ендодермален синусов тумор-**  $\beta$ HCG е отрицателен;  $\alpha$ FP е положителен (++)

**Смесен герминативноклетъчен тумор-**  $\beta$ HCG е положителен (++);  $\alpha$ FP е положителен (++)

При ендодермален синусов тумор, комбиниран с хориокарцином- и двата маркера са положителни.

**Ембрионален карцином-**  $\beta$ HCG е положителен (++);  $\alpha$ FP е положителен (++)

Обикновено са положителни и двата маркера, но по-често HCG.

**Табл.5 Серумни нива на туморните маркери при различните герминативноклетъчни тумори**

Хистология на герминативноклетъчния тумор	$\alpha$ FP	$\beta$ HCG
Зрял тератом	допуска се слабо повишаване	отрицателен
Интракраниален гермином	отрицателен	Отрицателен или се допуска средно повишено ликворно ниво (под 100 mIU/ml)
Семином на тестиса	отрицателен	Отрицателен или се допуска средно повишено серумно ниво (под 100 mIU/ml)
Овариален дисгермином	отрицателен	Отрицателен или се допуска средно повишено серумно ниво (под 100 mIU/ml)
Ендодермален синусов тумор	положителен (++)	отрицателен
Ембрионален карцином	положителен (++)	положителен (++)
Смесен герминативноклетъчен тумор*	положителен (++)	положителен (++)
Хориокарцином	отрицателен	положителен (++)
Ендодермален синусов тумор + Хориокарцином	положителен (++)	положителен (++)
Незрелите тератоми	отрицателен или леко повишено серумно ниво	Отрицателен

- при **смесен GCT-** \*положителни един или двата маркера, възможно е да са отрицателни и двата маркера. Резултатът е различен и е в зависимост от наличната комбинация на различната хистология на отделните туморни елементи.

- при **семином и дисгермином** - при наличие на синцитиотрофобластни елементи е възможно леко повишаване на HCG (под 100 mIU/ml). Повишеното ниво на AFP и на HCG (над 100  $\mu$ n/ml<sup>-1</sup>) е белег за наличие на негерминомни клетъчни туморни елементи.

- При **овариалните GCT** е възможно повишаване на LDH и CA125, въпреки че не са толкова специфични, както AFP.

- **Приложение на ИХХ в диагностиката на примитивните герминативноклетъчни тумори**

**ИХХ метод** е незаменим при определянето на хистогенезата на недиференцираните тумори със сходна хистологична характеристика, но с различен произход. Този метод е изключително необходим за ДД на редица тумори като:

- Дребноклетъчните солидни ембрионални тумори в детската и юношеска възраст- сарком на Ewing/ периферни PNET, мозъчни PNET /медулобластом/, невробластом, ембрионален рабдомиосарком
- Дребноклетъчните солидни хистологично недиференцирани тумори като: недиференцираният дребноклетъчен бронхиален карцином, невроендокринните карциноми, лимфоми, дребноклетъчните меланоми, Меркеловия карцином
- Плеоморфни и вретеновидноклетъчни анапластични саркоми- рабдомиосаркоми, остеосаркоми, малигнени меланоми, липосаркоми, злокачествени тумори от обвивките на периферните нерви

**ИХХ** дава възможност за определяне на **точните компоненти на смесените тумори** като комбинираните герминативноклетъчни тумори и карциносаркомите, както и за дефиниране на туморната диференциация (невробластната диференциация при медулобластом). ИХХ характеризира растежния и митотичен потенциал на туморните клетки чрез доказване на експресията на MIB-1 или на Ki 67 в туморните ядра.

**Табл. 6 Имунохистохимия на герминативноклетъчните тумори**

	Семином/ дисгермином	Сперматоците н семином	Ембрионален карцином	Ендодермален синусов тумор	Хорио- карцином
<b>PLAP</b>	++	+/-	+	+	+/-
<b>c-kit</b>	++	+/-	+/-	+/-	-
<b>AE1/AE3</b>	+/-	-	++	++	++
<b>Ck 7</b>	+/-	-	++	-	++
<b>CD 30</b>	-	-	++	+/-	-
<b>OCT 3/ 4</b>	++	-	++	-	-
<b>AFP</b>	-	-	+	++	-
<b>HCG</b>	-	-	-	-	++
<b>hLP</b>	-	-	-	-	++
<b>EMA</b>	-	-	-	-	-

**Табл.7 Серумни маркери при герминативноклетъчните тумори**

	Семином/ дисгермином	Ембрионален карцином	Ендодермален синусов тумор	Хорио- карцином	Тератом
AFP ng/ ml	- /+	+	++/ над 1000	-	+
HCG mI/U ml	+ / под 500	+	-	++	-
NSE n /ml	+	+	-	-	+
LDH	+	-	-	-	-
AP	++	-	-	-	-
CEA	-	-	+	+	+

**Обобщение:**

Всяка суспекция за герминативноклетъчен тумор налага предоперативно изследване на серумните нива на гореспоменатите туморни маркери и подробна патохистологична туморна характеристика, подкрепена чрез съответния ИХХ панел. При следоперативна патохистологична верификация, изследването на нивата на туморните маркери се налага възможно най-бързо. Положителното ниво на туморните маркери изисква тяхното проследяване преди всеки ПХТ цикъл. Целта е точната оценка на туморния отговор от проведената ПХТ и/или ЛЛ, както и доказване на рецидив при повишени специфични маркери за съответния герминативноклетъчен тумор.

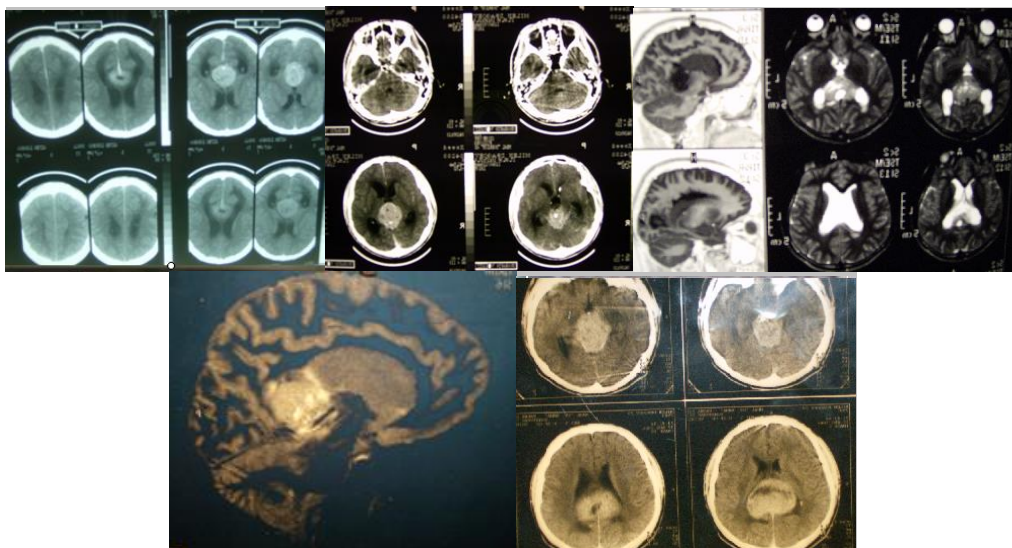
## **II. Итракраниални ембрионални герминативноклетъчни тумори при деца и подрастващи**

### **1. Мозъчни герминомни и негерминомни тумори**

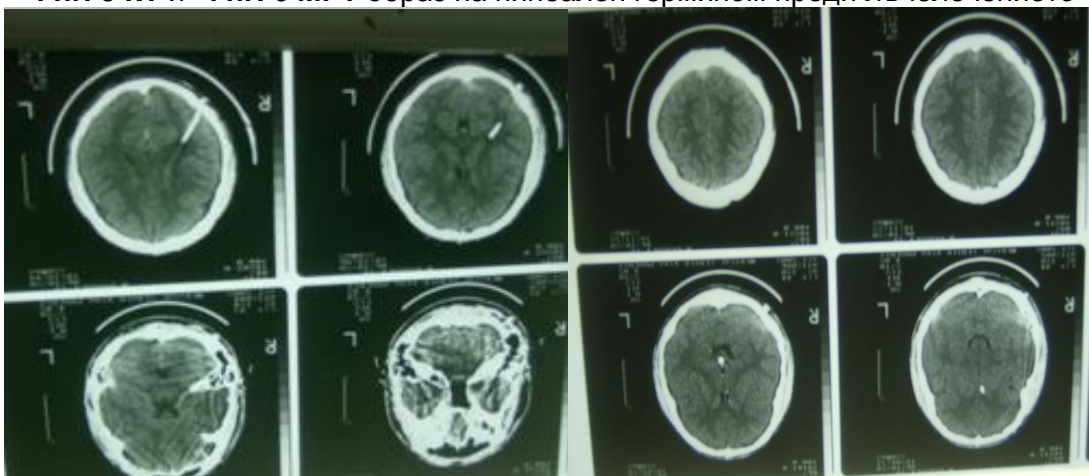
Най-често срещаната хистология на мозъчните герминативноклетъчни тумори е 65% герминоми, 18% тератоми, 5% ембрионални карциноми, 7% ендодермални синусни тумори и 5% хориокарциноми. Пинеалните тумори, произхождащи от функционалноактивните паренхимни пинеални клетки, се диагностицират предимно като доброкачествени пинеоцитомии или злокачествени пинеобластоми. Над 50% от тях са малигнени пинеобластоми, 3% пинеоцитомии и 20% - смесени. Герминативноклетъчните тумори в пинеалната жлеза са твърде редки (0,4%-1% от всички мозъчни неоплазии). Възможни са и тумори с произход от глиалните пинеални клетки- глиоми с различна степен на диференциация.

Представяме клиничен случай на чист пинеален гермоном при 17 год. момче (**Фиг.5** и **Фиг.6**). След биопсична патохистологична верификация бе проведено дефинитивно ЛЛ: На първи етап с КМО – ту формацията ( пинеалната жлеза с мозъчните вентрикули) през три полета ( едно предно челно и две странични с клин) с ДОД 1-1,5-1,8 Gy до ООД 45 Gy. На втори етап бе проведен сюрдозаж с 2 см зона в здраво до ООДсум-54 Gy.





**Фиг. 5 КТ и Фиг. 6 МРТ образ на пинеален гермином преди лъчелечението**



**Фиг. 7 КТ Постигнат ЛТК след ЛЛ до ООД-54Gu и 6 курса ПХТ .**

На 3-тата година след комплексното лечение (ЛЛ и 6 курса ПХТ) се установи локален мозъчен рецидив. След консулт с неврохирург е отказана операция, в последствие –момчето екзитира. Този клиничен случай даде старт на разработването на настоящия труд.

Преценката на комплексното лечение при мозъчните герминоми включва следните значими фактори: 1/ Патохистологична верификация на точната диагноза- гермином или негермином. 2/ Екзактна преценка на туморното разпространение и индивидуалния риск от лептоменингеално и ликворно метастазиране. Тази преценка определя клиничния мишенен обем (КМО) на перкутанното ЛЛ. 3/ Високият риск от лептоменингеално метастазиране определя необходимостта от целомозъчно ЛЛ със свръхдозирание в тумора до ООД- 50-55 Gy. 4/ При всеки клиничен случай се налага индивидуална преценка на риска от краниоспинално ликворно метастазиране. КСЛЛ се предлага при големи по обем тумори с висок риск от ликворни метастази, при данни за субependимна туморна инфилтраци, при положителна на туморни клетки ликворна цитология и/или субарахноидално метастазиране- M1. 5/ Оптималното лечение за постигане на дългогодишен ЛТК и висока 5 годишна преживяемост е комбинираното- включващо хистологична верификация, ПХТ и ЛЛ.

## 2. Мозъчни примитивни невроектодермални тумори/ PNET

Концепцията за PNET през последните десет години е твърде противоречива. В настоящата промяна на WHO класификация, тези неоплазми се определят като **ембрионални тумори**, съставени от недиференцирани или лошо диференцирани (анапластични) невроепителни клетки с тенденция и възможност за диференциация към редица клетъчни линии- астоцитна, епендимна, мускулна или меланотична.

Мозъчните PNET са редки тумори, диагностицирани предимно при деца <10 год. възраст, 25% от които при невръстни деца <2 год. възраст. Тази патология се среща рядко при възрастни пациенти с изключително неблагоприятна прогноза.

**Интракраниалният PNET включва ретинобластом, първичен мозъчен невробластом, естезионевробластом, медулобластом, епендимобластом, пинеобластом, медулоепителиом и поларен спонгиобластом.** Диференциалната диагноза м/у тези тумори е възможна чрез електронна микроскопия и ИХХ. Интракраниалните PNET се разделят на супра- и инфратенториални (Фиг.8).



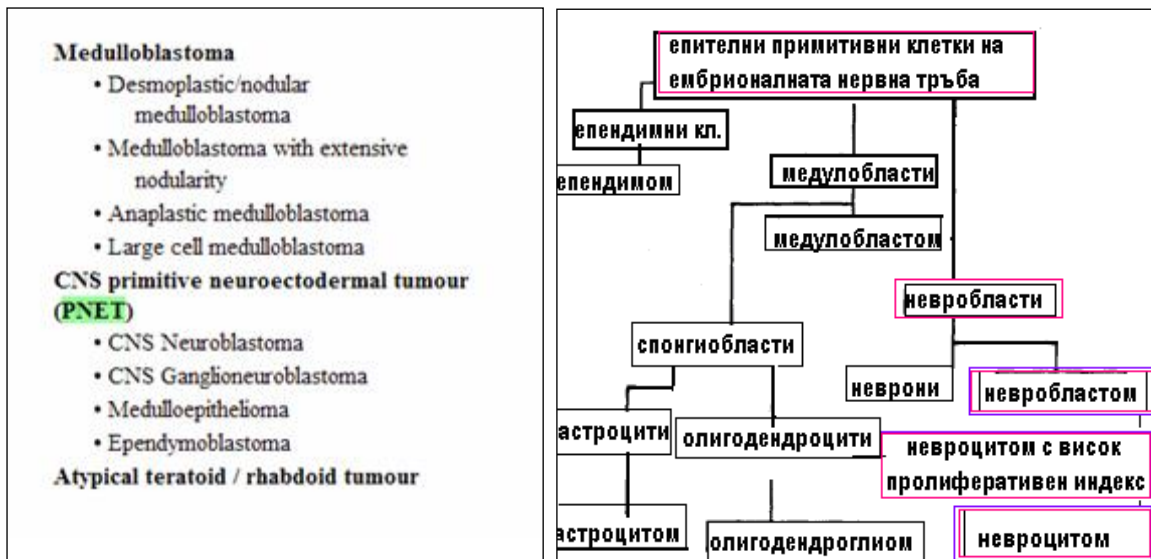
Фиг.8 Екстракраниални и интракраниални PNET.

Отчита се подобна патохистологична характеристика на супратенториалния PNET и медулобластома, локализиран предимно инфратенториално в малкия мозък. Патохистологично подобни на мозъчния PNET са редица други мозъчни тумори - епендимобластом, медулоепителиом, поларен спонгиобластом и първичен спинален PNET. Според WHO класификацията на туморите на нервната система от 2000г., примитивните невроектодермални мозъчни тумори се включват към невроепителните тумори като подвид на ембрионалните мозъчни тумори (Табл.8).

Табл.8 Невроепителни мозъчни тумори според WHO класификацията на туморите на нервната система от 2000г.

- **Невробластни:** олфакторен невробластом (естезионевробластом), олфакторен невроепителиом, невробластом на надбъбреците и симпатиковата нервна система.
- **Пинеалнопаренхимни тумори:** пинеоцитом, пинеобластом, пинеалнопаренхимни тумори с междинна диференциация
- **Ембрионални тумори:** медулоепителиом, епендимобластом, медулобластом, медуломиобластом, меланоцитен медулобластом, супратенториален PNET с варианти (невробластом, ганглионевробластом, атипичен тератоидно/рабдоиден тумор)

Патохистологично мозъчните PNET се класифицират по WHO класификация от 2007г. (Louis, Ohgaki et al/2007) (Фиг.9). Тя формира **три основни подгрупи ембрионални неоплазми**- медулобластом, централно-мозъчен примитивен невроектодермален тумор (PNET) и атипичен тератоидно-рабдоиден тумор.



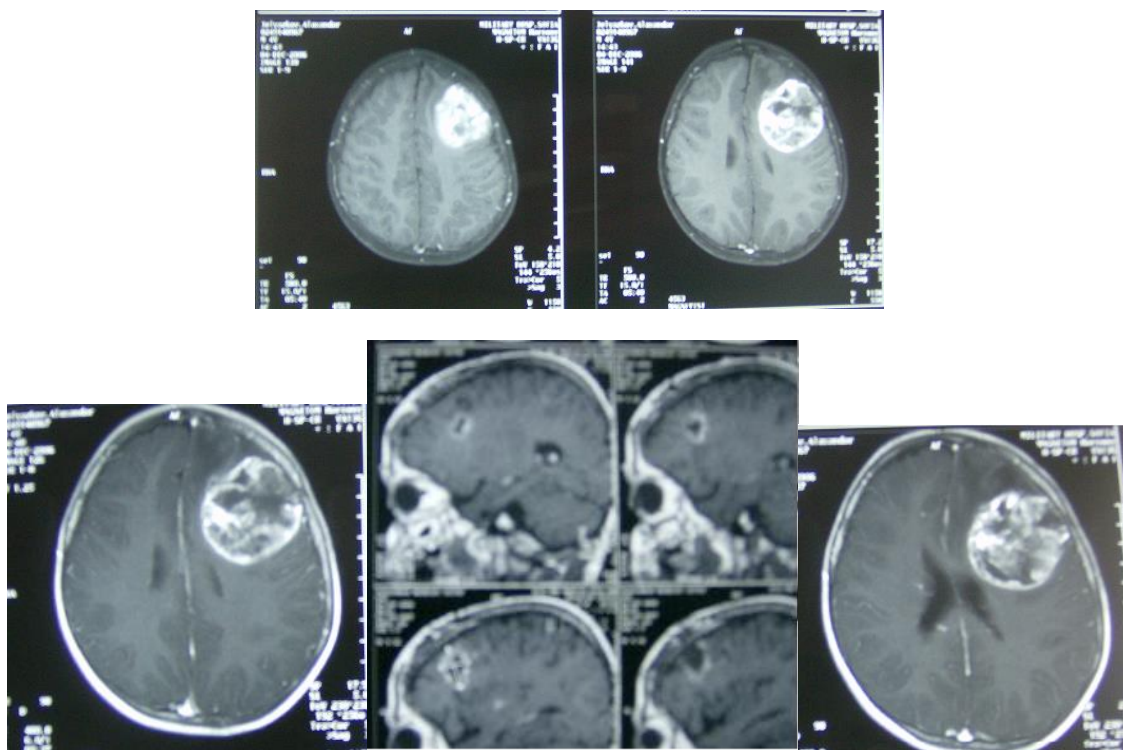
Фиг.9 А/ WHO класификация от 2007г. на ембрионалните мозъчни неоплазми  
Б/ Патогенеза на ембрионалните мозъчните тумори

## 2.1 Първичен супратенториален мозъчен PNET

**Компютърна томография (КТ)**- Отчита голяма (над 5 см), добре отграничена солидна хетерогенна, хиперденсна формация, включваща кистични кухини, огнища на некроза или хеморагия, често с наличие на калцификати. Значителното туморно натрупване на контрастната материя при КТ и МЯР се дължи на богата туморна васкуларизация.

**МРТ-** Добре отграничена хетерогенна формация, лобулирана; с наличие на вътретуморни кисти, калцификати, некроза +/- хеморагия (**Фиг.10**) . В зависимост от големината на туморната формация се наблюдава периферен околотуморен едем.

**Имунохистохимия-** Супратенториалният PNET е слабо позитивен на редица маркери: Неврофиламенти/Синаптофизин (+); PS 100 (+); Виментин (+/-); GFAP (+/-); CD56 (+). Отрицателни към Цитокератин и ЕМА. При голяма част от PNET неврогенната диференциация на туморните клетки се изяснява чрез повишена експресия на NSE, Синаптофизин и PS 100. При някои от случаите, подобна неврогенна диференциация не се отчита. При доминиране на глиалната клетъчна диференциация се налага ДД с анапластичен глиом.



**Фиг.10** МРТ на първичен и множествен супратенториален PNET.

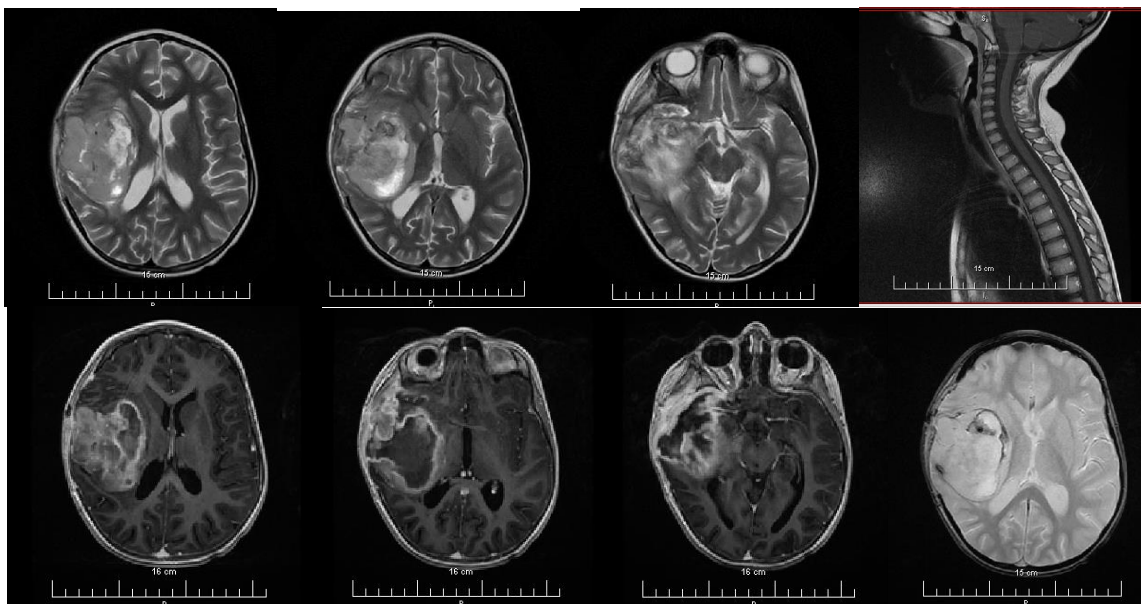
## 2.2 Атипичен тераторабдоиден мозъчен тумор (AT/RT)

**AT/RT** е комбинация от невроепителни, периферноепителни и мезенхимни клетъчни елементи, причина за затруднената хистологична ДД от медулобластом и/или PNET. Характерна находка са дифузните големи епителоидни клетки с папиларно разрастване, наподобяващи жлезиста структура. Откриват се гнезда от примитивноневроектодермални туморни клетки, понякога придружени от мезенхимни и епителни клетки. Рабдоидните клетки имат периферно разположени ядра и еозинофилна цитоплазма. Туморът е богат на кисти и некроза.

**КТ и МЯР образ** – Недобре отграничена туморна маса с нехомогенно включване на контрастната материя- по-силно в периферията. Поради подобен образ, често предоперативната диагноза от КТ и МРТ е медулобластом и/или PNET (**Фиг.11**) .



**Имунохистохимичния анализ** доказва тумор, положителен или отрицателен на GFAP (глиален фибрилерен киселинен протеин), единични клетки положителни към S-100, клетъчната цитоплазма - положителна на EMA (епителен мембранен антиген), SMA (гладко-мускулен актин), CK (цитокератин) и виментин. AT/RT са отрицателни на синаптофизин, невронспецифична енолаза, LCA (общ левкоцитен антиген) и десмин. През последните години с развитието на молекулярната генетика бе открит специфичен туморен маркер за AT/RT, доказващ намалено количество на SMARCB1 протеин.



**Фиг.11 МРТ след краниотомия с биопсия-** Интрааксиларен тумор вдясно темпорално с изразен мас ефект, вазогенен едем, хетероинденсна структура с наличие на некротични и хеморагични зони, зони с рестриктирана дифузия. Проминиране в меките тъкани темпорално вдясно. Биопсията доказва атипичен тераторабдоиден мозъчен тумор. Касае е се за момиче на 5 г. възраст (23.01-2012г- д-р Р. Георгиев)

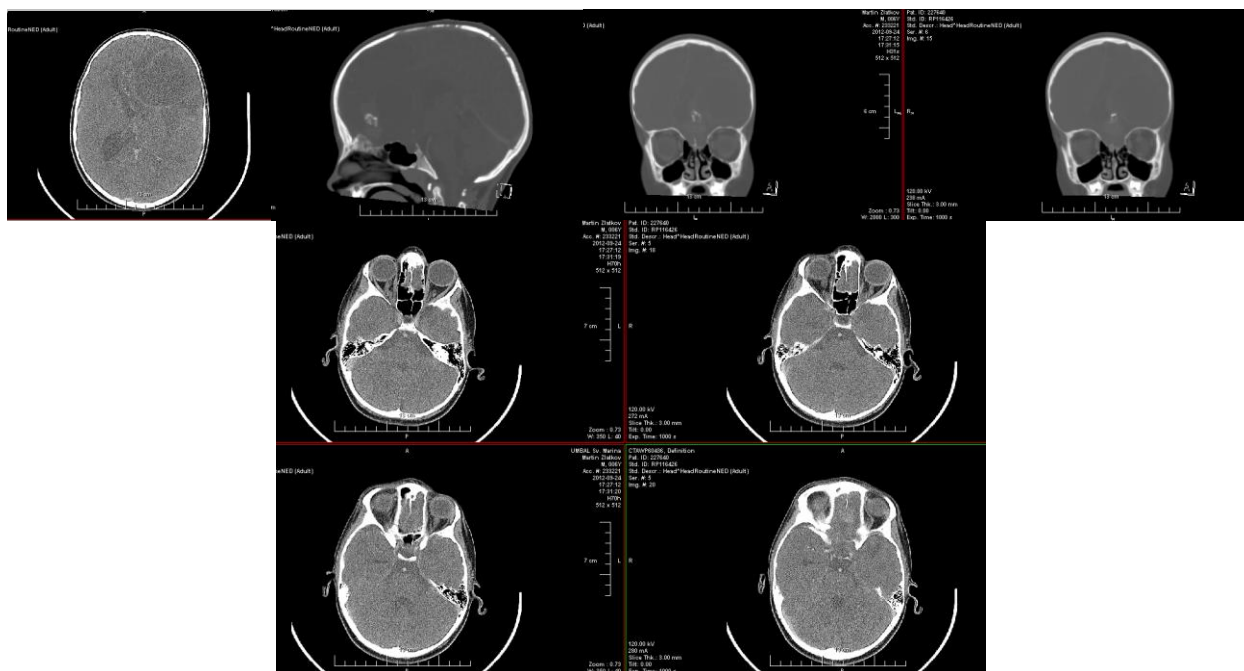
• **ДД м/у естезионевробластом и мозъчен PNET**

Клиничен случай при дете на 5 г. От два месеца с оплаквания от главоболие, придружено от повръщане. От 20.09.2012 г. се появява нарушено зрение на лявото око. След КТ на глава преценено, че се касае за мозъчен глиален тумор в лява фронтална област (**Фиг.12**). След клинична конференция се приема в Отделение по неврохирургия МБАЛ” Св. Марина” за операция. На 26.09.2012г е извършена фронтотемпорална краниотомия с частична екстирпация на мозъчната ту формация ( **Фиг.13** ) .

**Интраоперативно-** попадна се на туморна формация със сивкавобелезников цвят, с неясен план от околния паренхим, силно кървяща.

**Хист. резултат:** Късчета мозъчна тъкан с обширни зони на некроза, дифузно туморно разрастнали сравнително мономорфни атипични клетки с овални хиперхромни ядра сред мозъчния паренхим, формиращи „Homer-Wright” розетки и псевдорозетки с микроваскуларна съдова пролиферация, перифокално част от запазена мозъчна тъкан.

**ИХХ-** туморните клетки експресират: GFAP (+); Хромогранин – отр.; Синаптофизин- отр.; Ki67<10%. **Закл. Морфологична картина на супратенториален PNET (невробластом/епендимобластом).**



**Фиг. 12** Предоперативен КТ на мозъчен тумор при дете на 6г.



**Фиг.13** Следоперативен КТ на мозъчен тумор при дете на 6г.

**Естеziоневробластом-** Това е рядък примитивен невроектодермален тумор, по-често диагностициран в детската възраст и изключително рядко при възрастни над 60 г. Определя се като **периферен PNET**.

**Макроскопски:** Полипоидни маси, обхващащи горната част на назалната кухина.

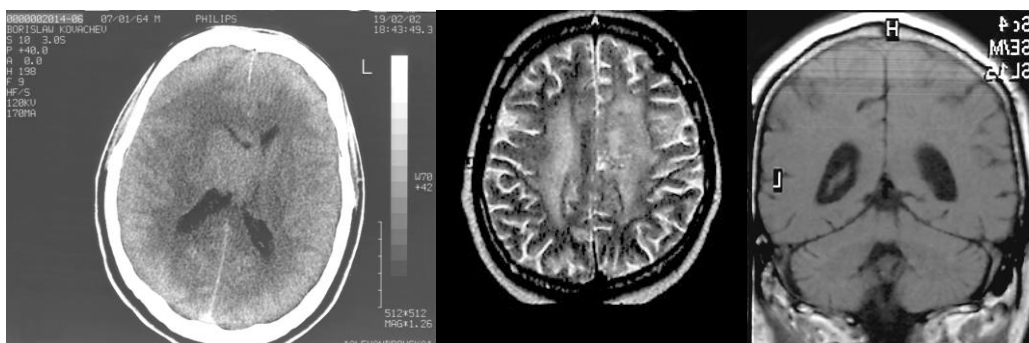
**Патохистологично** се състои от малки, кръгли клетки, които са организирани в „невролни розетки“. Отчита се туморна лобулираност, резултат от съединително-тъканни и съдови септи. Едни от лобулитите са високоцелуларни, а други изградени от разпръсната неврофибриларна строма .

**Имунохистохимия:** Характерна е положителната реакция на клетъчната цитоплазма към Синаптофизин, Невронспецифична енолаза, СД56 ( за отчитане на неврална клетъчна диференциация), S-100 протеин в клетките и АЕ1/АЕ3 в клетъчната цитоплазма. С подобна ИХХ (без цитокератина) се характеризира супратенториалният PNET. При клетъчна метаплазия се отчита повишена експресия към АЕ1/АЕ3 (без цитоплазмата) на отделни туморни клетки. Олфакторният невробластом се характеризира с отрицателна реакция към GFAP, NF (неврофиламент), Хромогранин и Виментин. При параганглиомите експресията на Хромогранин е повишена. ДД- меланом, лимфом и синоназални недиференцирани карциноми. Има съобщения за хромозомни промени, които подпомагат диагностиката на естезионевробластомните туморни клетки.

В гореизложения клиничен случай резултатът от ИХХ (без да е приложен необходимия пълен панел) се оказва противоположен на естезионевробластома.

**ИХХ при мозъчен PNET** отчита +/- реакция към Виментин, S-100 (+) и GFAP (+). Чрез самостоятелната GFAP положителна реакция ( маркер насочащ за глиалния и шваномен характер на клетките) не може да се твърди, че се касае за PNET. При мозъчен или периферен атипичен рабдоиднотератоиден тумор е възможна положителна клетъчна експресия на GFAP, както и наличието на вътретуморни калцификати. В предвид 5 годишната възраст на детето е възможно да се касае за медулоепителиом с диференциация към глиални и шваномни клетки. На КТ се установяват типичните за медулоепителиома калцификати.

- **Мозъчен епендимом** при възрастен пациент (**Фиг.14**). Въпреки проведеното КСЛЛ, последвано от 17 курса ХТ с Темодал, на 2-рата година се изявява локален рецидив. За постигане на дългогодишен ЛТК при възрастни пациенти се изисква агресивна ПХТ, последвана от автоложна трансплантация на стволови клетки. Подобно на медулобластома при възрастни, малигният епендимом при пациенти над 35 год. е с агресивен ход, чести **късни локални рецидиви** и влошена прогноза.

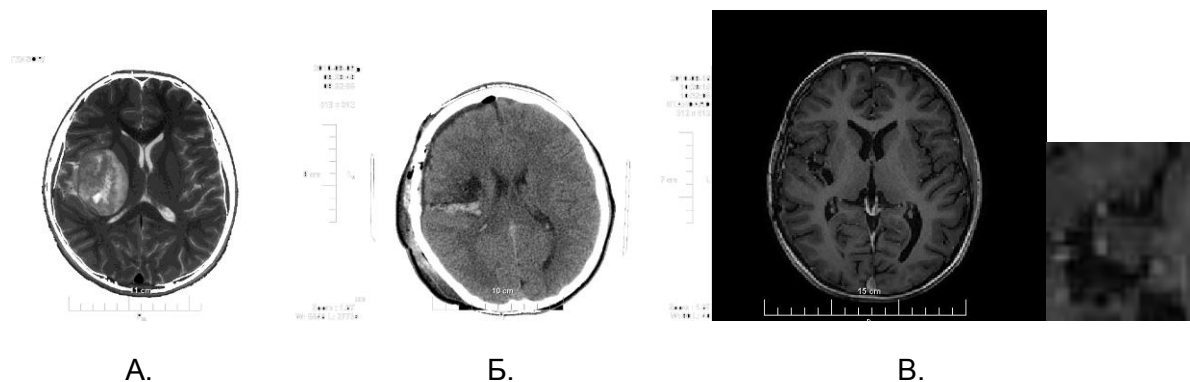


**Фиг.14 А/ Предоперативен МРТ на малигнен епендимом;Б/ Пълна ремисия на 20.12.2003; В/ Постигнат ЛТК на 12.12.2004г**

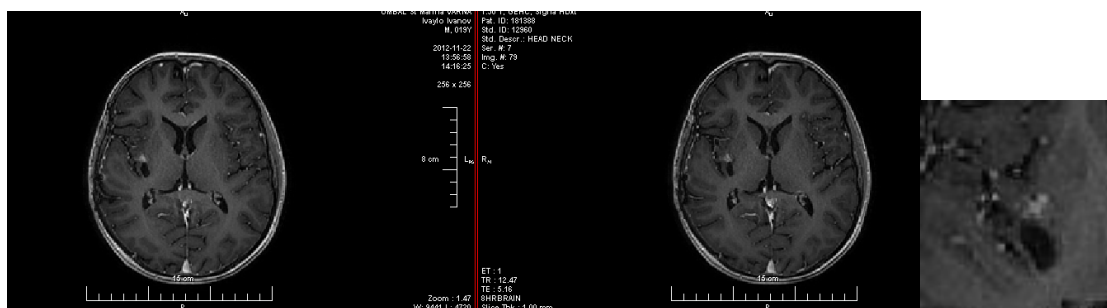
- **Първичен мозъчен невробластом (ПМН)**-Касае се за ПМН при 17 год. момче с необременена онкологично фамилна анамнеза.

**Хистологична диагноза:** Малигнен хиперцелуларен бластом, атипични клетки с кръгло ядро, малка нуклеола, светла и еозинофилна цитоплазма, формиране на папилоподобни и солидни структури с централно отлагане на калциеви соли. Първичен

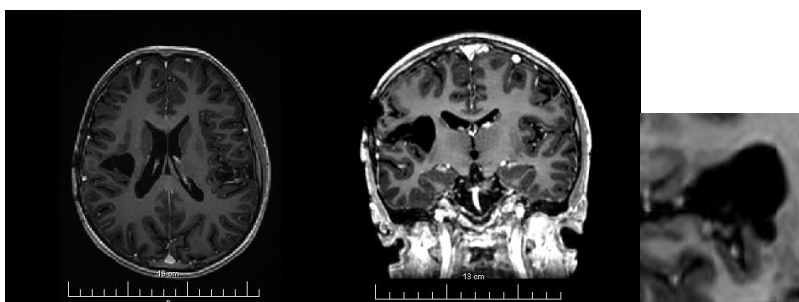
мозъчен невробластом – IV ст. по СЗО; ИХХ- Туморните клетки са 100% положителни на NSE, синаптофизин, S100 протеин, P53, СД 57; 80% положителни на Виментин ; 30% положителни на EMA; сред туморните клетки се наблюдава обилно количество неврофибрили.



**Фиг.15 А/ Предоперативен МРТ Б/ Следоперативен МРТ на първичен мозъчен невробластом; В/ Постигнат ЛТК след комплексно лечение /операция, КСЛЛ със сюрдозаж в туморното ложе до 56Gy и 6 курса ПХТ по схема ВЕР**



**Фиг.16 Локален рецидив 2 г. след проведеното комплексно лечение.**



**Фиг.17 Постигнат ЛТК след допълващо ЛЛ с още 34Gy.**

**След 2 год. се изявява локален рецидив**, въпреки проведеното комплексно лечение (субтотална операция, КСЛЛ със сюрдозаж до 56Gy и 6 курса ПХТ по схема ВЕР (Фиг.16). След допълващо ЛЛ с още 34Gy се постига ЛТК (Фиг.17).

За оптимизиране на лечебните резултати се налага агресивна ПХТ след проведено КСЛЛ. Първичният невробластом в подрастваща възраст изисква максимално агресивна комплексна терапия- максимално радикална операция, КСЛЛ със туморен сюрдозаж



60Gy, последвано от интензивна ПХТ и автоложна костномозъчна трансплантация на стволови клетки.

**Невробластен медулобластом в зряла възраст-** Мъж на 35 г. с оплаквания от главоболие, нарушен правопис, слабост на дясната ръка, периодична обърканост и световъртеж. Извършена окципитална краниотомия с парциална туморна екстирпация. След 20 дни от операцията, поради хидроцефалия се налага поставяне на ликвороотбременяващ шънт. Пациента е насочен към УМБАЛСМ” Пирогов” К-ка по неврохирургия за реоперация с цел постигане на максимално възможна туморна екстирпация. **Хист. резултат:** Медулобластом- недиференциран дребноклетъчен невробластен; IXX: LCA– негативна реакция; NSE – полож.; S-100- негативна реакция.

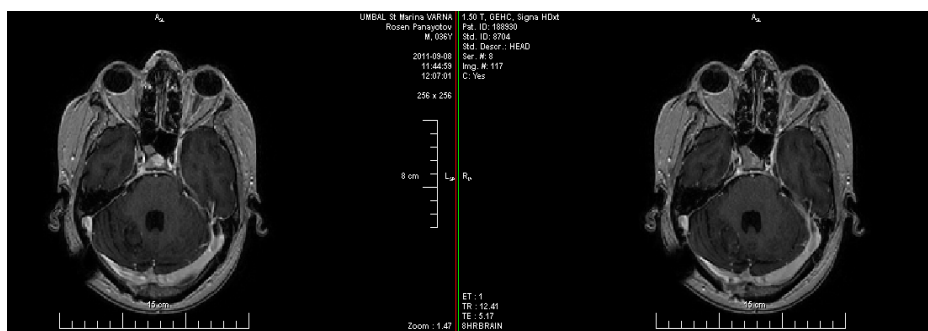


**Фиг.18** МРТ преди субтоталната туморна екстирпация на тумора

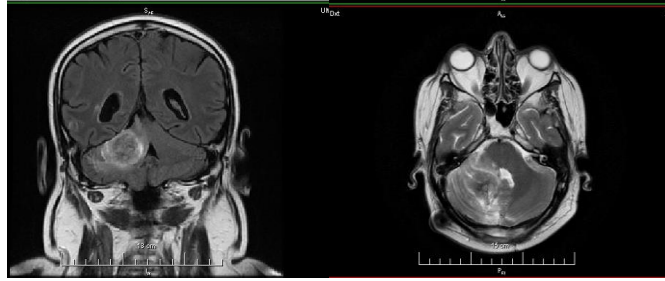


**Фиг.19** КТ- 20 дни след субтотална туморна екстирпация

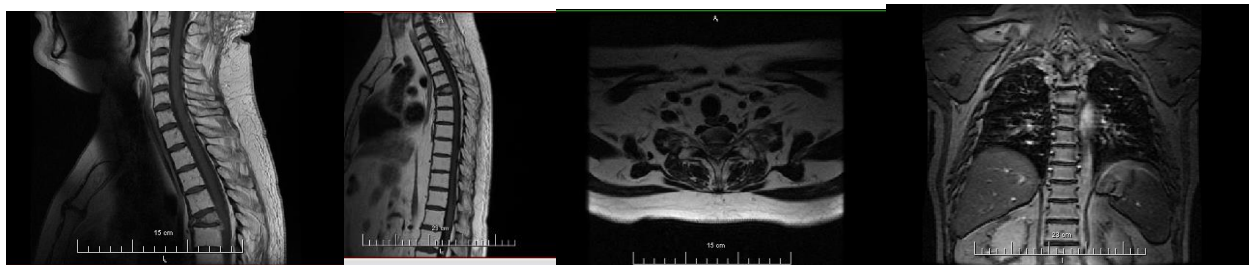
След третата операция е проведено КСЛЛ до ООД 36Gy със свръхдозирание в туморното ложе до ООД сум. 56 Gy (**Фиг. 20**). След ЛЛ са проведени 6 к. ПХТ.



**Фиг. 20** КТ на мозъка след 1,5 мес. от проведеното КСЛЛ със сюрдозаж в туморното ложе ООД 56 Gy



**Фиг.21 МРТ след 6 цикъла ПХТ- Мозъчен свол с нормална характеристика. Малък мозък-рецидив на туморната формация в дясна малкомозъчна хемисфера с р-ри 34/38/31 мм(напречен, предно-заден и кранио-каудален). Перифокален едем и компресия в/у 4-ти вентрикул. Вентрикулна система- леко дилатирана.**



**Фиг. 22 МРТ след 6 цикъла ПХТ . Компресионна фрактура на тялото на ТН5. МРТ данни за ликворно метастазиране.**

След многократни субтотални операции, КСЛЛ и 6 к.ПХТ се отчита локално рецидивирание и ликворно метастазиране. Този клиничен случай на възрастов тип медулобластом (невробластен дребноклетъчен вариант) е пример за изключително неблагоприятната прогноза при възростовия тип медулобластом след стандартно комбинирано лечение.

#### • Обсъждане на клиничните случаи с медулобластом в зряла възраст

**Мозъчните PNET при възрастни пациенти** са изключително редки заболявания < 1% от първичните мозъчни тумори. Предимно се среща супратенториален PNET и пинеобластом/пинеален PNET с висок риск от церебро-спинално ликворно метастазиране. При 35% от пациентите се откриват ликворни метастази още при диагностиката. За стадиране на ликворното и лептоменингеалното туморно разпространение се използва класификацията на Chang- M1- метастатични ликворни клетки от ликворната цитология, без данни от предоперативния МРТ; M2- лептоменингеални метастази от предоперативния МРТ; M3- гръбначномозъчни метастази от предоперативния МРТ.

При периферните PNET и дребноклетъчните недиференцирани тумори се отчита висок малигнен потенциал за мозъчни и менингеални метастази. ДД се налага с първични недиференцирани мозъчни тумори, включително с дребноклетъчния глиобластом, където е възможно да се намерят клетки с невроектодермална диференциация (Perry, Miller/ et al 2009).

**Стандартното лечение на мозъчен PNET при възрастни-** Изявената лъче- и химиочувствителност налага рутинното следоперативно КСЛЛ с последваща адювантна ПХТ. При възрастни е приета стандартна ООД за краниоспиналната ос 35-36 Gy със сурдозаж в тумора до 55-60 Gy без рутинно прилагане на ПХТ. 5 год. преживяемост при

детски медулобластом достига 80-85%, а при възрастни – 50-80%. Известна е разликата м/у късната лечебна токсичност след комбинирано лечение при децата и възрастните. При възрастни липсват проучвания относно лечебния ефект от ПХТ след КСЛЛ до ООД 35-36 Gy. Същото се отнася и за ранната и късна лечебна токсичност след КСЛЛ и PACKER -ПХТ. Качествено планираното КСЛЛ при децата е значим фактор за дългогодишната преживяемост(Carrie et al/1999). Мултицентрични проучвания (CCG 921, HIT-91 и PNET-3) отчитат незадоволителни лечебни резултати - 30-40% 5 год. преживяемост след ПХТ при метастатичен възрастов PNET (Zeltzer et al/ 2005). При пациенти над 34 год. възраст Миланската група публикува подобрени лечебни резултати след акцелерирано хиперфракционирано КСЛЛ. При средно наблюдение 82 мес. се отчита 72% 5 год. безрецидивна и 73% обща преживяемост.

**Медулобластомът в зряла възраст** се среща много рядко- в 10% от всички медулобластоми. Среща се по-често при мъже на възраст до 35 г. Подобно на детския медулобластом, прогнозата и преживяемостта на медулобластома в зряла възраст са пряко зависими от обема на операцията, обема на следоперативния туморен остатък- >1,5cm<sup>2</sup>, туморната инфилтрация на IV вентрикул и патохистологичния туморен вариант (голямноклетъчни или дифузни анапластични PNET). Поради малкомозъчната туморна локализация, максимално радикалната операция е трудно осъществима. Частичната туморна екстирпация се последва от бързо агресивно туморно нарастване с изявена отпадна симптоматика и повишено вътречерепно налягане.

### **Проблеми при възрастни пациенти с медулобластома**

**1/ Свързани с ЛЛ-** При пациенти със **стандартен риск** се налага следоперативно КСЛЛ до ООД 35Gy в 21 дневни фракции, последвано от свръхдозирание в ЗЧЯ с още 20Gy в 12 фракции/ в туморното ложе до ООД сум. 55-56Gy (Протоколи адаптирани към HIT/SIOP PNET-4). При **висок риск** – локализиран големоклетъчни или дифузни анапластични PNET, пинеобластом , както и супратенториален PNET се препоръчва КСЛЛ до ООД 35Gy в 21 дневни фракции. При метастатично заболяване КСЛЛ до ООД 40Gy в 24 дневни фракции, свръхдозирание в макроскопските метастази до 45-50Gy с още 6-9 фракции, а в първичния тумор още 15 Gy до ООД 55-56Gy. Тромбоцитопенията е често срещана ранна лъчева хематологична токсичност при КСЛЛ, поради големия обем облъчени костни структури ( череп и гръбначен стълб). Тя налага често прекъсване на КС ЛЛ.

**2/ Свързани с ПХТ-**При възрастния медулобластом все още липсват сигнификантни данни, доказващи лечебния принос от адювантната ПХТ. Предлагат се различни ПХТ схеми: Винкристин, CCNU и Цисплатина; Метотрексат и Винкристин или самостоятелно Метотрексат.

При представения клиничен случай с **невробластен медулобластом** се установява локална прогресия на фона на ПХТ по схема ВЕР.

**Патохистологичната диагноза** – невробластен медулобластом с ИХХ (+) Неврон специфична енолаза показва туморната хистогенеза, т.е. касае е се за първичен мозъчен невробластом с малкомозъчна локализация. По-изразената невробластна диференциация определя тумора като PNET, изискващ **следоперативно хиперфракционирано КСЛЛ или съчетаване на ЛЛ с ХТ**, както и по-агресивни схеми адювантна ПХХ.

Подобрената обща и свободна от заболяване преживяемост при неметастатично заболяване в детската възраст се дължи предимно на комбинирания лечебен подход, включващ максимално радикална операция, КСЛЛ, последвано от ПХТ, което не е валидно за възрастния тип медулобластом.

Развитието на молекулярната генетика насочи вниманието на изследователите към сигнификантното прогностично значение на експресията на определени специфични медулобластни гени. SHH-експресиращите медулобластоми се оказват с най-лоша прогноза. Този вариант се среща предимно при възрастни пациенти (до 70%). Въпреки липсата на метастази при тяхната диагностика с преобладаване на класическия медулобластомен вариант, SHH-експресиращите тумори се оказват изключително агресивни неоплазми (Kool M et al /2012). Тези проучвания са тласък към разработка на нови мишенни медикаменти, инхибитори на медулобластомната онкогенеза.

### **III. Екстракраниални екстрагонадни герминативноклетъчни тумори**

#### **1. Медиастинални герминативноклетъчни тумори**

Различните хистологични варианти на медиастиналните GCT са описани преди 50 години. Подозрян е техният произход от субклиничен (диагностично недоказан) първичен гонаден тумор. Една от първите хипотези за патогенезата на малигнените медиастинални GCT смята, че произхождат от примитивните герминативни клетки на ендодермата на ембрионалното жълтъчно мехурче в урогинеталния тракт. През ембриогенезата на мъжете, нормалната миграция на тези клетки е насочена към скротума. При нарушена миграция, примитивните герминативни клетки остават на съответното ектопично място – в медиастинума или ретроперитонеума. Няма доказателства, че медиастиналните тумори възникват от метастатични клетки на гонаден тумор- т. е., че са далечна метастаза от първичен гонаден тумор. Впоследствие, тези неоплазми се отчитат като първични екстрагонадни тумори с медиастинална локализация и се разглеждат като отделно онкологично заболяване. Приема се, че са продукт от малигнена трансформация на плурипотентна герминативна клетка, локализирана в медиастинума след патологична ембрионална миграция. Други автори смятат, че по време на нормалната ембриогенеза, тези герминативни клетки се разпространяват на много места в човешкото тяло.

От обширния обзор върху герминативноклетъчните тумори, стана ясно че повишените серумни нива на AFP и  $\beta$ HCG са огледало, отчитащо присъствие на несеминомни клетъчни компоненти. Повишеното ниво на AFP определя семинома като семином с наличие на синцитиотрофобластни клетъчни елементи. Нивото на AFP е повишено при смесените тумори и нормално при чист семином/гермином. При семином с наличие на синцитиотрофобластни клетъчни елементи е възможно леко повишаване на HCG (под 100 mIU/ml). Лактат- дехидрогеназата (LDH) се повишава при редица тумори с хистологична характеристика на ендодермален синусов тумор. Той не е достатъчно информативен и специфичен туморен маркер. При чист семином/гермином се отчита неговото повишено ниво. При смесените герминоми са възможни редица комбинации на серумните нива на AFP и  $\beta$ HCG – 1/ един от двата маркера е положителен; 2/ двата маркера са положителни; 3/ двата маркера са отрицателни. Резултатът е различен в зависимост от комбинацията на различните отделни клетъчни туморни елементи.

Повишеното ниво на AFP и на HCG (над 100 un/ml<sup>-1</sup>) е белег за присъствие на негерминомни клетъчни елементи. Въпреки проведените 4 курса неoadювантна ПХТ, при млад пациент с нормално ниво на AFP и силно положително към  $\beta$ HCG след ЛЛ до ООД 46 Gy се отчете туморен остатък. Изразената химио и лъчерезистентност се дължи на несеминомния клетъчен характер на съответната медиастинална туморна формация.



**Фиг.23** Предоперативен КТ на бял дроб и медиастинум при ембрионален медиастинален тератом; медиастинален несемином и семином със смесена несеминомна компонента .

При млад пациент наблюдавахме изключителната агресивност на злокачествен незрял медиастинален тератом. На третия месец след героична по обем операция (с пулмонектомия на бял дроб без туморна инфилтрация) без последваща ПХТ се отчита хематогенна прогресия. Обемът на операцията не определя изхода на заболяването при ектопичните злокачествени герминативноклетъчни тумори. Подобен лечебен подход при млад пациент е израз на антионкологичен подход, причиняващ лишаване на пациента от комплексно онкологично лечение.

Доказана е изразената лъчерезистентност на медиастиналните несеминоми и системният характер на заболяването. Високите лъчеви дози до 55 Gy не допринасят за туморна редукция и постигане на ЛТК. Лъчелечението се прилага с палиативна цел. Отчетохме изключителната агресивност на смесен герминативноклетъчен първичен ретроперитонеален тумор. На фона на ПХТ се наблюдава лимфна и хематогенна прогресия на заболяването. Високите серумни стойности на HCG отчитат несеминомната туморна характеристика. Туморът метастазира в надключичните, илиачните и мезентериалните ЛВ. Чернодробното ангажиране е възможно да е следствие от инфилтрация по съседство?

#### **IV. Екстракраниални екстрагонадни примитивноневроектодермални тумори**

През 2002 г. Световната здравна организация (WHO) определя **Ewing саркома и pPNET** като подобни заболявания, различаващи се единствено по степента на невралната клетъчна диференциация. Настоящите молекулярно-генетични анализи сочат Ewing саркома и PNET като тумори с еднакъв неврален фенотип, в предвид еднаквата хромозомна транслокация, доказана в 85% от клиничните случаи. При тази група тумори са установени различни морфологични подтипове неоплазми с различно изразена степен на неврална диференциация. Подобната патохистогенеза и морфология, формира три вида герминативноклетъчни неоплазми определени като тумори от Ewing саркомната фамилия . Периферният примитивен невроектодермален тумор (pPNET) произхожда от костта или меките тъкани. Подобно на Ewing саркома, pPNET се състои от по-диференцирани малки, кръгли, синкави клетки с периферно-нвроектодермален произход. Сходните генетични промени включват тумора на Askin към туморите от Ewing саркомната фамилия. Чрез електронна микроскопия и ИХХ анализ се доказва различностепенна неврална клетъчна диференциация. При наличие на подобна диференциация туморите се преценяват като PNET, а при анапластични недиференцирани клетки като Ewing сарком.

**Затруднената патохистологична диагноза, определяща комплексното лечебно поведение, налага подробен патохистологичен рапорт :**

- **Вид на тумора**- остеосарком/ Ewing сарком/ периферен PNET/ хондросарком
- **Подтип на тумора**- дребно клетъчен остео/хондробластни; фибробластни, недиференцирани, формиране на розетките на Homer/Wright за ДД м/у Ewing сарком и периферен PNET
- **Степен на диференциация на туморните клетки**- остеосарком и Ewing сарком (с висока степен на малигненост); хондросарком (I-IIIст.); недиференцирани
- **Туморна некроза**- наличие в проценти ( предимно се касае за остеосаркома)
- **Локална туморна инфилтрация**- към медуларния канал; кортекса/ екстраосалните меки тъкани; проксимално към костния мозък
- **Туморна инвазия в лимфните съдове**
- **Ексцизионни ръбове**- проксимален, кожата и надлежащия оперативен ръбец

**ИХХ-** При периферен PNET се изискват **най-малко два положителни имунохистохимични маркера, доказващи невrogenната генеза**, тъй като атипичните Ewing саркоми е възможно да са положителни на неврон-специфична енолаза. **Патохистология**- характеризира се с малки, кръгли атипични клетки, образуващи лобули; с голямо овално до кръгло мехурчесто ядро и PAS положителна цитоплазма. Атипичните клетки е възможно да експресират NSE, S-100 протеин или Виментин; отрицателна реакцията към Миоглобин, Дезмин, ЕМА, кератин, LCA, MIC2 и хромогранин. Електронно микроскопското изследване отчита гликогенни натрупвания в туморните клетки.

**Затруднен ИХХ анализ при ДД м/у периферен PNET и ембрионален рабдомиосарком** в детската възраст.

15 г. момче с ембрионален рабдомиосарком в лицевата област (устен ъгъл) Патохистология-Малигнен бластом с морфология и имунофенотип на ембрионален рабдомиосарком с инфилтрация на дермата и подлежащите меки тъкани, включително напречно набраздената мускулатура.

Ембрионалният рабдомиосарком се характеризира със следната ИХХ: Туморните клетки експресират Виментин, СД 34, SMA; Дезмин, НФ ( неврофиламент), BCL2, Ki 67 в 90% и p53. Те не експресират СД117, AE1/AE3, СД99+/-, СД57, невронспецифична енолаза, CK19 и S-100 протеин.

Въпреки радикалната операция съществуват редица влошаващи прогнозата фактори: 1/ възраст над 10 г.; 2/ две операции / първата нерадикална-през тумора/; 3/ инфилтрация на кожата на устния ъгъл, което повишава риска над 15% от микрометастази в подчелюстните ЛВ. 4/ Не е ясно отстоянието на тумора до резекционните ръбове в здраво? 5/ Високо Ki 67 – в 90% и наличие на p53. Всички тези фактори налагат локално ЛЛ с включване на регионалните ЛВ, най-добре хиперфракционирано / двукратно с ДОД-1,2Gy през 8 часа до ООД екв- 54 Gy. След перкутанното ЛЛ детето подлежи на адювантна ПХТ.

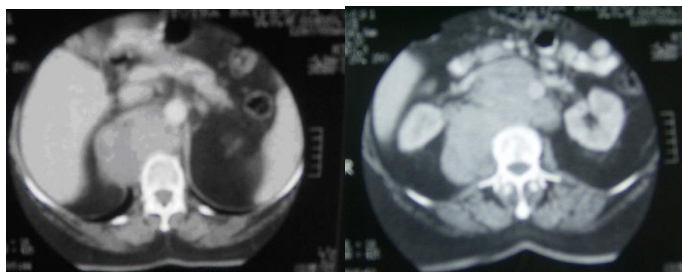
**ДД с тератокарциносаркоми** в параназалната и лицева област чрез ИХХ анализ-положителна експресия на СД34 при наличие на саркоматозни елементи, положителна на Дезмин –при рабдоидни елементи, положителен AE1/AE3- при малигнени епителни елементи.

**Периферен ретроперитонеален PNET** - Малигнизацията на незрели ендодермални тъкани като ембрионална бъбречна тъкан в детската възраст предизвиква разрастването на тумор на Вилмс, а при възрастни пациенти- ретроперитонеален PNET.

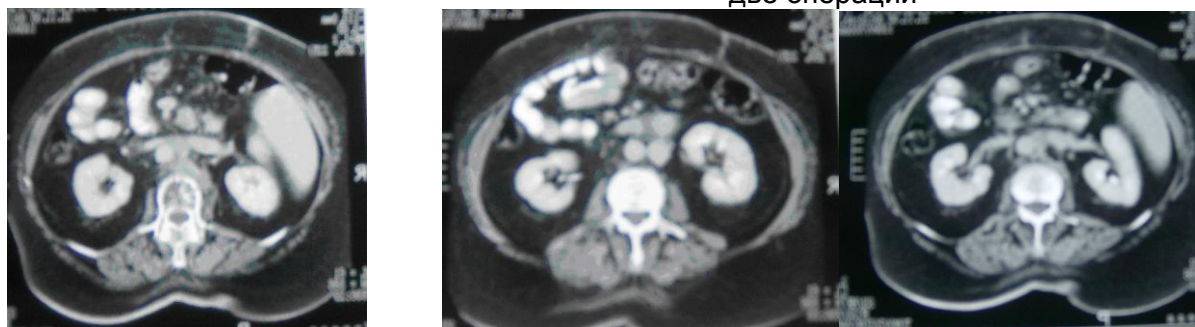
В медицинската литература се срещат единични случаи с ретроперитонеален и бъбречен PNET. СЗО класификация на бъбречните тумори от 2004г. определя PNET като



невроендокринен тумор, съвместно с невробластома и феохромоцитома. Предимно са публикувани клинични случаи с млади мъже на възраст под 42 год.



**Фиг.24** КТ на ретроперитонеален PNET – иноперабилен рецидив на 4 –тата година след две операции



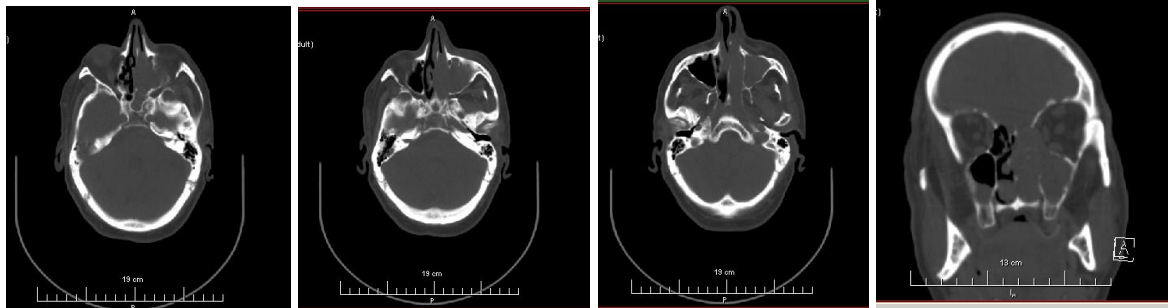
**Фиг.25** КТ на ретроперитонеума с постигнат ЛТК на ретроперитонеален PNET след самостоятелно ЛЛ до 58-60Gy.

Проведохме перкутанно ЛЛ до сум ООД -58-60Gy на ретроперитонеален PNET/рецидив (**Фиг.24**). Контролният КТ доказа ЛТК (**Фиг.25**). Пациентката отказа провеждане на ПХТ. След 6 години се изяви нов иноперабилен рецидив, предизвикващ бъбречна недостатъчност. Установихме изключителната лъчечувствителност на късен рецидив ретроперитонеален PNET. Постигането на продължителен ЛТК изисква комплексно лечение – ЛЛ, последвано от ПХТ.

**Естеziоневробластом при възрастни пациенти-** Изключително рядка неоплазма при пациенти над 60 г. възраст. Определя се като периферен PNET. Представя се клиничен случай на пациент на 77 г. с хистологично доказан естеziоневробластом. След извършена частична резекция/ полипектомия от лявата носната кухина не е насочен за комплексно лечение ЛЛ и ПХТ.

**Морфологично патохистологично описание-** Множество различни фрагменти, някои полипоидни, покрити с многослоен плосък епител, с пролиферация под епитела на мономорфните туморни клетки, с оскъдна цитоплазма, предимно salt and pepper Хроматин, кръгли или леко овални; в периферията на фрагментите личи гнезден строеж, в центъра предимно повлекла и солиден растеж с множество тънкостенни съдове, участъци с тенденция за формиране на псевдо- розетки.

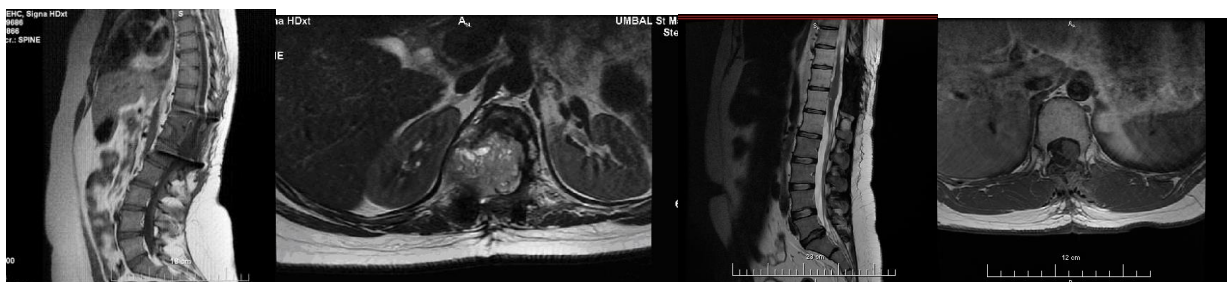
**ИХХ-** AE1/AE3 (-), GFAP (-), S-100 ( + предимно по периферията на гнездата ), CD56 и Хромогранин (дифузно +) Закл.: Морфологична картина на естеziоневробластом/олфакторен невробластом. След 6 мес. се изявява прогресия на заболяването (**Фиг 25**).



**Фиг. 25** Предоперативен КТ на рецидив от естезионеуробластом

Естезионеуробластомът изисква задължително комплексно лечение (операция, ЛЛ и ПХТ). Липсата на следоперативно ЛЛ предопределя неблагоприятната прогноза и бързата туморна прогресия, включително и интракраниалната мозъчна инвазия.

**Паравертебрален рPNET-** При паравертебралния Ewing сарком/рPNET с интрамедуларно ангажиране се отчита затруднена патохистологична ДД с невробластом. При представен от нас клиничен случай на 14 г. момиче с паравертебрален Ewing сарком/рPNET с произход от тялото на Th12 и вторично интрамедуларно ангажиране (**Фиг.26А**). През 2008 г. е извършена ламинектомия на Th11-12 с парциална ламинектомия на L1. Формацията е екстирпирана видимо радикално и е поставена траспедикулна стабилизация на Th11-L1 с титаний. Парамедуларно е установена компримираща медулата формация, изхождаща от тялото на Th12 с добре оформена капсула. Интраоперативната ревизия установява раздута медула. При инцизията на медулата по срединната линия се евакуира детритно кистично съдържимо. След тази максимално видимо радикална туморна екстирпация се е налагало следоперативно КСЛЛ със сурдозаж в тумора до 55Gy. Отчитаме липсата на туморна редукция от проведената ПХТ, последвана от сравнително бавно туморно нарастване.



**Фиг.26 А**/Паравертебрален PNET с интрамедуларно ангажиране на ниво Th11-12. **Б**/ Паравертебрален малигнен шваном/интрадурална, вероятно екстрамедуларна формация, която ангажира почти целия обем на спиналния канал на ниво Th11-12

Доброкачествените и злокачествени параспинални тумори произхождат от околните тъканни структури- прешлени, паравертебрални меки тъкани и обвивките на спиналните нервни окончания. Поради подобен образ на КТ и МРТ се налага стриктна **ДД** чрез патохистологичен и **ИХХ** анализ.

Възможни патохистологични варианти на паравертебралните тумори: **1/ Неврофибром**, често съчетан с неврофиброматоза. Касае е се за доброкачествен тумор, изграден от богати на колаген добре диференцирани клетки на Шван. На МРТ се характеризира с хиперинтензен кант (контур) и хипоинтензен център на T2 образа, както и



с поемане на контраст на T1 образа. **2/ Доброкачествен шваном** (невролемома, невринома). Добре капсулиран бавнонарастващ тумор, изграден от зрели туморни клетки, локализиран предимно в лумбалната област с последващо притискане на миелона и конус медуларис. От МРТ на T1 образа се установява периферно натрупване на контраста с наличие на хипоинтензивни централни фокуси, поради кистичната туморна компонента. **3/ Малигнен шваном**- характеризира се с локално паравертебрално нарастване и вторична гръбначномозъчна инфилтрация (**Фиг.26Б**). Рискът от хематогенна белодробна дисеминация е 20%. При локализация по крайниците се препоръчва радикална операция (резекция „en bloc“) или ампутация. Поради висок риск от субклинични метастази и локални рецидиви, следоперативно (включително и след ампутация) се препоръчва адювантна ПХТ и ЛЛ. При иноперабилните тумори ПХТ и ЛЛ се прилагат с палиативна цел, предимно за обезболяване. **4/ Спинални епендимомии**- миксопапиларни тумори със симетрично обхващане на конус медуларис, хипоинтензни на T1 и хиперинтензни на T2 образа. **5/ НеХочкинови лимфоми** - Предимно при възрастни пациенти на 40-60 год. С изявен субарахноидален растеж и дифузно задебелени обвивки на спиналните нерви; изоинтензни спрямо гръбначния мозък на предконтрастните образи, не поемат контраст на МРТ.

**Комплексно лечение и ЛЛ-** Паравертебралните екстрамедуларни доброкачествени тумори са капсулирани, бавно нарастващи. Основното лечение е радикалната операция. Злокачествените интра и параспинални (екстрадурални) тумори са агресивно локално нарастващи, бързо инфилтриращи миелона и предизвикващи отпадна неврологична симптоматика- парализа. След нерадикална частична неврохирургични резекция и стабилизация при миелонна инфилтрация от паравертебрален или спинален PNET се налага КСЛЛ. То е задължителна превенция спрямо очакваните локални рецидиви по протежение на целия миелон. Рискът от ликворно метастазиране е изключително висок. Наблюдавали сме три вертебрални рецидива на различни нива на гръбначния стълб при интраспинален епендимобластом след локална операция, без проведено следоперативно КСЛЛ. Всяко локално ЛЛ на поредния иноперабилен рецидив с 10 x 3Gy до екв.ООД 38 Gy задържаеше значително туморното нарастване и се последваше от нов рецидив на необлъчената съседна вертебрална зона.

При паравертебралните екстрамедуларни злокачествени тумори без миелонна инфилтрация е възможно локалното ЛЛ до толерантни за миелона ООД. Въпреки изразената лъчерезистентност на малигнения шваном, поради частичната туморна екстирпация и невъзможност за лечение в чужбина, бе проведено следоперативно локално ЛЛ в областта на ТН 10-Л1 в 12 сеанса при ДОД 2,5 Gy до ООД 36Gy / ДОД на ниво миелон 3 Gy до ООД екв 44 Gy. На контролен МРТ – 1,5 мес. след ЛЛ- Състояние след ламинектомия на ниво Тх11-12 и перкутанно ЛЛ – Данни за постоперативни фиброзни промени в автохтонната мускулатура на ниво Тх11-12 ненавлизащи по посока на спиналния канал. На това ниво интрадурално и интрамедуларно се визуализира неправилна по форма хетерогенна ту формация, разположена вентрално и повече в ляво. Находката е изо- към хиперинтензна при T2 спрямо миелона и изо- и хипоинтензна при T1. Тя е с коронарни р-ри 33/12мм и аксиални – 10/6мм. След контрастиране находката повишава нехомогенно сигналния си интензитет. Заключение: МР данни за резидуален тумор и за постоперативни и лъчеви фиброзни промени. Контролният МРТ след 8 месеца не отчита сигнификантна разлика в р-рите на туморната формация.

- **Диференциална диагноза м/у периферен PNET и дребноклетъчни неектодермални неоплазии в детска възраст**

Примитивните невроектодермални тумори при децата включват редица недиференцирани дребноклетъчни тумори като: 1/Невробластомни тумори (невробластом, ганглионевробластом, ганглионевром); 2/ Ewing саркомната фамилия/ периферни PNET; 3/Дезмопластичните дребноклетъчни тумори; 4/ Естеziоневробластома (Parham DM /2001).

От значение е стриктното определяне на естеството на клетъчната диференциация на туморните клетки. Като пример -невробластната диференциация при медулобластома, глиалната диференциация при малкоклетъчния глиобластом/ ДД с мозъчен PNET.

**ИХХ** при детските невроектодермални тумори се характеризира чрез Неврон специфичната енолаза с ограничена специфичност; CD57 и CD56 (невронклетъчна адхезивна молекула) с ограничена специфичност; Синаптофизин; CD99 (без невробластома); PGP 9,5, Неврофиламентен протеин и Хромогранин (за недиференцираните невробластоми, но отрицателен при PNET).

Примитивните мекотъканни саркоми (ектомезенхиоми) с реаранжиране на 22-ра хромозома не показват генетична транскрипция. Към тях се цитират дребно кръглоклетъчните мекотъканни саркоми, включващи рабдомиосаркома, микроклетъчния остеосарком, конвенционалните костни саркоми, лейомиосаркома, малигнения фиброзен хистиоцитом и синовиалния сарком.

Патохистологичната диференциална диагноза на дребноклетъчните солидни детски тумори изисква следния набор от изследвания посочен на **Табл.9**.

**Табл.9 Патохистологична диференциална диагноза на дребноклетъчните злокачествени тумори в детска възраст**

Тумор	Светлинна микроскопия	Имунохистохимия	Електронна микроскопия
<b>Невробластом</b>	Малки кръгли клетки, розетки, неврофиламенти, ядра с хроматинни натрупвания	<b>NSE +, NFP+, Vim+, Des-, MSA-, LCA-, CK+/- *</b> , B2MG-	Невросекреторни гранули, микротубули, неврофиламенти
<b>Рабдомиосарком</b>	Вретеновидни клетки, еозинофилна цитоплазма, кръстосани набраздявания, ембрионални и алвеоларни структури	<b>Des+, MSA+, Vim+/-, NSE+/- NFP-, 013-, CK-;</b> LCA-	вретеновидни клетки, Z връзки, финни и груби филаменти, базални мембрани, гликоген+/-
<b>Примитивен невроектоделмален тумор</b>	Малки кръгли клетки, розетки +/-, лобулираност	<b>NSE +, Vim+, NFP+/-, B2MG+, LCA-, Des-, MSA-, CK - *, CD99/ +</b>	Примитивни клетки, малко органели, рядко срещани невросекреторни гранули, малко интермедиерни филаменти
<b>Рабдоиден тумор</b>	Полигонални клетки с розова цитоплазма,	<b>Vim+, CK+, Des-, MSA-, NFP-, LCA-</b>	Натрупвания от цитоплазмени

	еозинофилни интермедиерни филаментални включвания, кръгли васкулирани ядра с единично голямо ядърце		интермедиерни филаменти
Естезионевро- бластом	Малко кръгли клетки, с везикулозни ядра, проминиращи ядърца. Клетките са аранжирани в лобули и дифузни повлекла сред миксоиден интерстициум организиран в неуронни розетки (на Homer Wright или Flexner)	<b>Положителни към NSE, NFP, Хромогранин А и S100.</b> <b>Възможна е +/- експресия към Синаптофизин и Цитокератин .</b> <b>ДД с Ewing саркомната туморна фамилия - СД 99 отрицателно</b>	Невросекреторни гранули

NSE-Невронспецифична енолаза; NFP-Неврофибрилерен протеин; Vim-Виментин, Des-Десмин, LCA- общ левкоцитен антиген, MSA-мускулноспецифичен актин, CK-Цитокератин, B2MG- антибета2микроглобулин.

**Забележка** \*В различни източници беше намерена различна информация относно стойностите на кератина при невробластома. \*При Ewing саркома е възможна положителна и отрицателна експресия към кератин.

#### • Рецидивиращи ембрионални рабдомиосаркоми

При рецидивиращи ембрионални детски рабдомиосаркоми се отчитат следните аспекти:

1/ **Затруднена патохистологична верификация** на първичния тумор и късните рецидиви; **затруднена ДД** с останалите дребноклетъчни солидни детски неоплазми.

2/ **Бързо нарастващ рецидив с изразена химиочувствителност-** След ПХТ при рецидивиращ рабдомиосарком с размери до 17 см в диаметър е постигната 100% девитализация чрез патохистологична верификация (некроза, без наличие на витални туморни клетки). PET/CT и ИХХ анализ се определя пълна ремисия на заболяването.

3/ **Високият риск от локални рецидиви след нерадикална операция и изразената лъчечувствителност на ембрионалния рабдомиосарком определят необходимостта от следоперативно ЛЛ.**

4/ **Комплексното следоперативно лечение ( ПХТ и ЛЛ)** осигурява продължителен ЛТК и предотвратява късните локални рецидиви. Представено е дете с рабдомиосарком на лявата очна орбита с туморна инфилтрация в кожата на клепача. Въпреки агресивната ПХТ, липсата на ЛЛ след нерадикална операция определя високия риск от ранни и късни рецидиви!

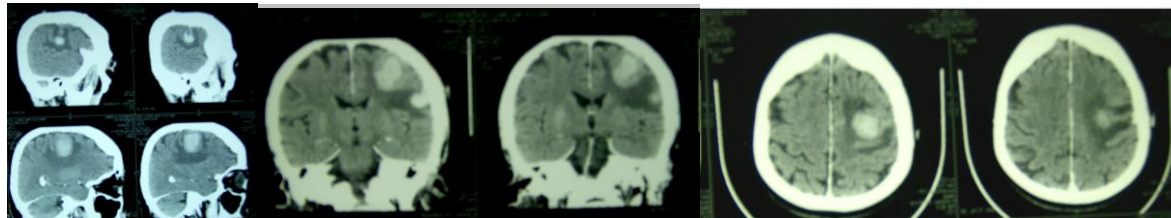
#### • Диференциална диагноза м/у периферен PNET и нискодиференцираните саркоми при възрастни

При възрастни пациенти се налага ИХХ- диференциална диагноза м/у периферен PNET и нискодиференцирани саркоми. ДД на различните мекотъканни саркоми

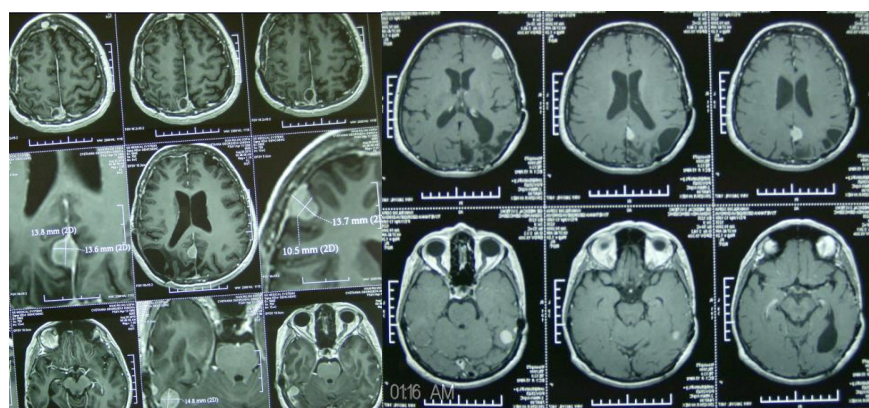
(дребноклетъчен, източеноклетъчен, епителоидни и полиморфни) налага ИХХ анализ. От долу изложените случаи ще се уверим, че недостатъчният набор от ИХХ често оставя пациента без патохистологична диагноза, което е пагубно за определяне на прогнозата и оптималното комплексно лечение.

### Атипичен менингеом- G2

КТ и МРТ образа не може да отдиференцира злоброкачествен от малигнизиран (G2,3) менингеом, особено при редките множествени форми. Винаги се налага биопсия. (Фиг.27 и Фиг.28)



Фиг. 27 Следоперативен КТ на множествен атипичен менингеом/ G2



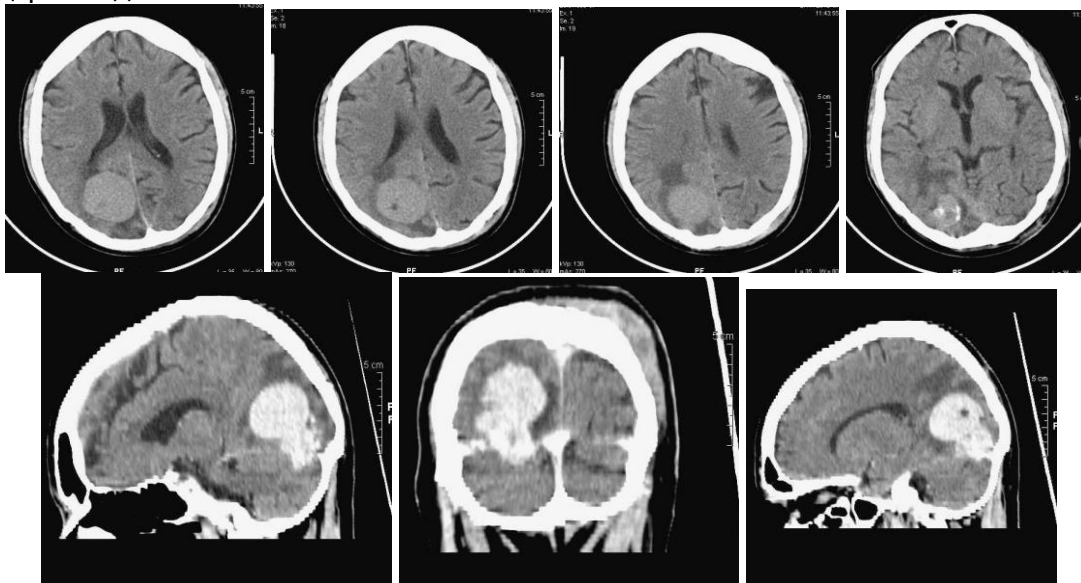
Фиг. 28 МРТ на множествен зрял менингеом. Диагностициран през 2006 г.; До 2013 са извършени 6 мозъчни операции.

За **ДД** на екстраосалния мозъчен Ewing сарком/PNET от карциноменингиом, атипичен менингеом или мултиплен миелом се налага **ИХХ анализ**- Виментин, Синаптофизин и СД56; СД99, Невронспецифична енолаза; S-100 и Цитокератин.

#### • Подробни данни за ИХХ при атипичен менингеом

Малигнената прогресия на атипичен менингеом се характеризира със следната ИХХ- положителна експресия към Цитокератин, алфа-Интернексин, NFP/неврофиламентен протеин/, GFAP и Виментин. Фенотипната трансформация на менингеалните туморни клетки от класически към атипичен менингеом се характеризира от интермедиерния филаментен протеин, включващ повишена експресия на GFAP и Виментин, алфа-Интернексин, NFP, Дезмин и Кератин. Този протеин се среща по време на ембриогенезата на ЦНС. Малигнената прогресия на туморните клетки намалява експресията на ЕМА, а клетъчната метаплазия повишава алфа-Интернексина и NFP. Последните ИХХ -данни определят Клаудин-1 за специфичен маркер в диагностиката на атипичния менингеом.

От ИХХ на горе представения клиничен случай- туморните клетки експресират ЕМА (+), Виментин (+), S-100 (+); Хромогранин- слабо позитивна експресия в част от клетките; GFAP (отр); Ki 67>4%; СКАЕ 1/3 (отриц.); Синаптофизин (отр.). Според патохистолога този ИХХ анализ изключва диагнозата PNET. След литературна справка установихме: При Ewing Sa /PNET е възможна +/- реакция към Цитокератин и винаги + към Виментин. Положителната експресия на ЕМА и отрицателната към GFAP и СКАЕ 1/3 не подкрепят диагнозата атипичен менингеом.



**Фиг.29** Предоперативен КТ на супра и инфратенториален атипичен менингеом G3 /менингосарком

**ИХХ анализ при атипичния менингеом G3/менингосарком (Фиг.29)** отчита: Ki 67- 3+ (>30%)- висока пролиферативна активност; 100% експресия към Виментин; СК АЕ1/ АЕ3- липсва експресия.

Представяме клинични случаи на възрастни пациенти с миксоидни липосаркоми и плеоморфни малигнени хистиоцитомии в ДД план с **екстраосални Ewing саркоми/PNET.**

**Патохистологична характеристика на липосаркомите:** Според WHO липосаркомът се класифицира в 5 категории: **1/ добре диференциран, който включва адипоцити 2/ недиференциран 3/ миксоиден 4/ кръглоклетъчен 5 / плеоморфен.**

Приема се концепцията, че **кръглоклетъчните липосаркоми** са по-недиференцирани и съответстват на миксоидния вариант. Липосаркомът има три биологични форми: **1/ добре диференциран липосарком 2/ миксоиден и/или кръглетъчен 3/ плеоморфен.** В редки случаи се наблюдават и смесени морфологични варианти, класифицирани като комбиниран или смесен тип липосарком. Хистологичната диференциация на липосаркома съответства на неговата първична локализация. Добре диференцираните липосаркоми се развиват предимно в крайниците и ретроперитонеума. Миксоидният и /или кръглетъчен липосарком и плеоморфният вариант се развиват по-често в крайниците, а недиференцираните липосаркоми в ретроперитонеума.

Генетичните промени в 12q13 хромозомата се свързват с развитието на липосаркома. Най-честата хромозомна транслокация се съчетава с FUS-CHOP гена, кодиращ транскриптивния фактор, отговорен за диференциацията на мастните клетки.

**Плеоморфните недиференцирани саркоми** са често срещани при възрастни. Най- често с локализация в крайниците и ретроперитонеума, рядко в други области на тялото. Метастазират в белия дроб ( 90%), кости (8%) и черен дроб (1%). Характерна е

вретеновидната клетъчна морфология с изразен ядрен плеоморфизъм и висока митотична активност, включително атипични митози.

**КТ и МРТ:** Малигненият фиброзен хистиоцитом, лейомиосаркомът и дезмоидните тумори имат КТ и МРТ образ неразличим от липосаркома (миксоиден, смесен-миксоиден и кръглоклетъчен), кръглоклетъчен и плеоморфен тип (**Фиг.30**).



**Фиг.30** МРТ данни за малигнена формация на левия глутеален мускул с характеристика на сарком

**ДД** м/у миксоидните, кръглоклетъчните и плеоморфните мекотъканни саркоми с екстраосален Ewing сарком/PNET налага ИХХ анализ, а при нужда – молекулогенетичен анализ. При плеоморфния малигнен хистиоцитом се потвърждава нуждата от ИХХ чрез която е се поставя окончателната диагнозата. ИХХ- положителна експресия към Виментин 95%; СД68- в 80%; Лиозим и  $\alpha$ -1-антитрипсин- в 70% и Ки67- 80%. Туморните клетки са отрицателни на АЕ1/АЕ3; Дезмин; СД34; гладкомускулен актин; СД117; S-100 протеин, Меланозома НМВ 45; СД99 и ЕМА.



**Фиг. 31** МРТ А/ паравертебрален липосарком в областта на Л4 преценен за метастатичен  
Б/ Паравертебрален рабдомиосарком след ревизия с ИХХ- плеоморфен малигнен фиброзен хистиоцитом

При **паравертебралния добре диференциран липосарком** ИХХ отчита: положителна експресия на туморните клетки към Ки 67- в 70% и Виментин и невронспецифична енолаза в 95%. Отрицателни/ без експресия: СД56; GFAP; НФ; Дезмин; SMA; СД57, АЕ1/АЕ3 и S- 100 протеин. При **плеоморфния хистиоцитом и добре диференцирания липосарком** отчитаме туморни клетки положителни на Виментин, но отрицателни на АЕ1/АЕ3.

За **екстраосалните Ewing саркоми/pPNET** е характерна ИХХ- положителна имунореактивност за СД99, Виментин, СД 117 (с-кит), S-100, Хромогранин-А и Синаптофизин. Генетичният анализ установява хромозомната транслокация (11;12) (q24;q12).



При патохистологичната верификация и ДД на **недиференцираните саркоми** (дребноклетъчни, източеноклетъчни, епителоидни и полиморфни) се изисква ИХХ. Характерни са еозинофилната клетъчна цитоплазма и чести митози. ИХХ отчита - силна експресия към Виментин и S-100 протеин и липса на експресия към невронспецифична енолаза; Цитокератин (Кератин и АЕ1/АЕ3); СД 34; фактор VIII;  $\alpha$ SMA, MSR-A ;  $\alpha$ 1-антитрипсин.

**Миоепителните саркоми** са положителни на Цитокератин АЕ1/АЕ3 и на с-кит. Силно изразената експресия към Виментин и Цитокератин АЕ1/ АЕ3 отговаря на епителоидните саркоми. Това са саркоми, които лесно могат да се сбъркат с метастатичен карцином. Плеоморфният рабдомиосарком се разграничава от малигнения фиброзен хистиоцитом чрез положителната реакция към Дезмин, MSA, Мио-Д1, миогенин и миоглобин. За ембрионалния рабдомиосарком е характерна експресия на Дезмин, миогенин и миоглобин, Мио-Д1, гладкомускулен актин и ННF-35.

**Полифенотипните дребноклетъчни неоплазми** са редки малигнени, позитивни на маркери характерни за мезенхимната, епителната и миогенна тъкан. Те могат да експресират и невроектодермални маркери.

**Табл. 10 Диференциална ИХХ диагноза на дребноклетъчните неоплазми**

Неоплазми	Кератин	Виментин	Общ левкоцитен антиген/LCA
<b>Епителни</b> Карциноид	+	-	-
<b>Нервни</b> Невробластом	+	-	-
Феохромоцитом	+	-	-
Параганглиом	+	-	-
<b>Мезенхимни</b> Тумор на Вилмс	-	+	+
<b>Юинг сарком</b>	+/-	+	-
<b>Рабдомиосарком</b>	-	+	-

При положителна експресия към Виментин и АЕ1/АЕ3 се налага ДД м/у саркомоиден малигнен мезотелиом и реактивен фиброзен процес.

### • **Диагностично-терапевтични проблеми**

Във всяка отделна глава се разглежда и обсъжда натрупания в годините материал по отношение на туморна патогенеза, генетични промени, патохистологичната диагноза заедно с ИХХ- анализ, образна диагностика и оптималното комплексно лечение включващо операция, лъчелечение и химиотерапия. На фона на този обзорен материал се представят собствени клинични случаи и се обсъждат проблемите в диагностиката и комплексното лечение. Доказаната от онкологичната практика туморна лъчечувствителност на различните патохистологични варианти примитивни герминативноклетъчни тумори се базира на съответната патохистогенеза и мулекуларногенетична патология. Подчертава се значението на своевременната диагностика и оптималното комплексно лечение като се има предвид рядко срещаната патология с неблагоприятна прогноза при голяма част от герминативноклетъчните тумори. Отчитат се следните диагностични и лечебни пропуски:

1/ **Късна диагностика.** При голяма част от пациентите се отчита затруднена своевременна патохистологична диагностика. При редица клинични случаи с герминативноклетъчни тумори липсва изследване на туморните маркери, отдиференциращи клетъчната туморна характеристика (семином или несемином), пряко

свързана с налагащото се комплексно лечение. При мозъчни и периферни PNET се установява затруднена хистологична верификация, дължаща се на рядката и разнообразна туморна патология. При редица случаи, най-вероятно по финансова причина се установява липса или недостатъчен панел за необходимия ИХХ- анализ. Редките гонадни и ектопични смесени герминоми са патохистологично трудно разграничими от редица недиференцирани малигноми.

2/ **Пропуски в комплексното лечение**, предимно по отношение на лъчелечението. Голяма част от пациентите след нерадикална операция не се насочват за ЛЛ, факт предопределящ изявата на късните локални рецидиви. Пропуска се следоперативната адювантна ПХТ при възрастни пациенти с редки мозъчни или периферни PNET. Този факт се дължи най-вероятно на недостатъчните данни за лечебната ефективност на ПХТ.

3/ **Липсата на комплексни терапевтични алгоритми** при тази хетерогенна група тумори допълнително влошава неблагоприятната прогноза.

## **V. Мястото на лъчелечението в комплексния терапевтичен алгоритъм на герминативноклетъчните тумори**

### **1. Лъчечувствителност на примитивните герминативноклетъчни тумори**

#### **1.1 Значими фактори на туморната лъчечувствителност**

Лъчечувствителността на злокачествените тумори зависи от редица фактори: Произход на туморната клетка - епителен, съединителнотъканен или хематогенен (кръвен). Епителните злокачествени тумори се характеризират със средна лъчечувствителност. Поради примитивния клетъчен произход на малигнените герминативноклетъчни тумори от плурипотентната родоначална стволова клетка се очаква да са умерено или силно лъчечувствителни.

- **Степен на туморна диференциация (G)**- Колкото един тумор е по зрял(G1)-толкова е по-лъчерезистентен, поради ниския митотичен клетъчен индекс. Туморните клетки на диференцирания тумор (включително и на доброкачествения) се делят много по-малко. Обратно- недиференцираните, анапластични тумори (G3-4) са много по-лъчечувствителни, поради тяхната неконтролирана висока митотична активност. Най-лъчечувствителни са делящите се туморни клетки ( в митотична фаза). В тази фаза на клетъчния цикъл сублеталните клетъчни промени се възстановяват най-трудно.

- **Туморен обем**- по-големият съдържа повече некротични и хипоксични туморни клетки, които са крайно лъчерезистентни.

- **Външни фактори**- възраст, вредни навици, други придружаващи заболявания.

Злокачествените тумори се делят на силно лъчечувствителни, средно лъчечувствителни и лъчерезистентни. Силнолъчечувствителни са тумори, при които самостоятелното ЛЛ с доза м/у 35-60 Gy постига 95% ЛТК. На пръв поглед, определянето на туморна лъчечувствителност на герминативноклетъчните тумори изглежда твърде лесно!?

- недиференцираните GCT или семином /дисгермином; мозъчен гермином/ са лъчечувствителни и това е известно.

- Диференцираните зрели доброкачествени и малигнени негерминомни тумори са лъчерезистентни.

Клетъчната лъчечувствителност по принцип зависи от степента на диференциацията на туморната клетка. Лъчелечебната практика доказва, че смесените гонадни злокачествени негерминомни туморни клетки са лъчерезистентни.



Малко се знае за лъчечувствителността на ектопичните първични герминативноклетъчни мозъчни и периферни PNET. Самостоятелната операция се последва от лоша преживяемост, което налага адювантно лечение- ПХТ, съчетано ХТ-ЛЛ или следоперативно ЛЛ.

От лъчечувствителността и кл. стадий на съответния тумор се определя целта на ЛЛ (радикална или палиативна); КМО, необходимата обща канцерицидна доза при самостоятелно ЛЛ или комбинирано с други онкологични методи ЛЛ (пред-, след- или интраоперативно и/или ХЛЛ/; фракционирането на ЛЛ ( конвенционално, хипер- или хипофракционирано).

## **1.2 Патохистогенеза на примитивните герминативноклетъчни тумори**

Детерминирането на очаквания ефект от приложеното ЛЛ изисква систематизиране на лъчечувствителността на примитивните герминативноклетъчни тумори в зависимост от тяхната хистогенеза. След подробното разглеждане на патогенезата, молекулярно-генетичните и ИХХ анализи на примитивните герминативноклетъчни тумори ще формираме подгрупи неоплазми в зависимост от тяхната патохистогенеза и изявена лъчечувствителност. Изявената лъчечувствителност в тази хетерогенна неоплазмена група според Oosterhuis/1997 съответства на различната хромозомна патология на патохистологично разнообразните герминативноклетъчни тумори. Определящ фактор за лъчечувствителността на даден тумор са хромозомните структурни промени, предизвикващи свръхекспресия на определени гени и/или намалена експресия на други, свързани с отключването на патологични растежни туморни фактори и характеристики.

Определени са двете крайни изяви на лъчечувствителността: лъчезистентни-подгрупата на незрелите тератоми и туморите на жълтъчното мехурче (ендодермалния синусов тумор) и лъчечувствителни- подгрупата на семиноми/герминоми (включваща сперматоцитния семином) .

От генетичния анализ се доказва наличие на структурни хромозомни промени при всички малигнени (незрели) герминативноклетъчни тумори! Изключение правят зрелите доброкачествени тератоми.

### **1.2.1 Гонадни герминативноклетъчни тумори**

**Тестикуларните семиноми** се разделят на три патохистологични подкатегории- класически, анапластични и сперматоцитни. 1/Сперматоцитният семином се характеризира чрез 12 изохромозома – i 12p (подобно на зрелия тестикуларен тератом); от ИХХ – отрицателна експресия на PLAP, c-kit, OCT 3/4 . 2/ Анапластичен митотично активен семином – ИХХ отчита- повишена експресия на MIB-1 и Ki-67.

**Извод: Отчита се различна хистогенезата на сперматоцитния и анапластичния семином.**

**Гонадният дисгермином** произхожда от овариалните герминативни клетки - ооцитите. Състои се от недиференцирани герминативни клетки, формиращи ембрионални и неембрионални структури. В 3% от дисгерминомите се срещат синцитиотрофобластни клетъчни елементи. ИХХ- дисгерминомните клетки експресират PLAP, CD117 (експресирани от c-KIT-гена), OCT3/4, SALL4 и цитокератин. Отчита се отрицателна експресия на EMA, S100 протеин, CD45(LCA) или AFP. Синцитиотрофобластно наподобяващите гигантски клетки отделят  $\beta$ HCG, протеин изискващ ИХХ анализ. Подобни пролифериращи епителоидни клетки се отчитат при епителоидните недиференцирани саркоми / подтип на периферен PNET.

**Извод: 1/ Доказана е еднаква патохистогенеза на класическия тестикуларен семином и яйчниковия дисгермином. 2/ Хистогенезата на смесения със синцитиотрофобластни клетъчни елементи дисгермином се доближава до периферния PNET/ектопичен смесен гермином, факт, определящ подобната клетъчна лъчечувствителност.**

### **1.2.2 Гонадни смесени герминативноклетъчни тумори**

Няма съответствие м/у патохистогенезата на гонадните ембрионални карциноми при мъжете и жените. Тези гонадни тумори се извяват като смесени гонадни герминативноклетъчни тумори. Смесените яйчникови GCT се диагностицират рядко в 5%-8% от всички злокачествени GCT. Предимно се диагностицират смесени дисгерминоми (дисгермином+ендодермален синусов тумор) с наличие на неембрионална малигнизирала клетъчна компонента. Отчита се повишено серумно ниво на неврон-специфичната енолаза, калций, плацентарната алкална фосфатаза (PLAP) и пролактина. Наличието на ембрионална клетъчна компонента при смесените гонадни тумори (семином+ ембрионален карцином+ гонадобластом+ смесен малигнен тумор) позитивира експресията на OCT  $\frac{3}{4}$  и CD 30. ( CD 30+ налага ДД с Хочкинов лимфом, анапластичен лимфом и ембрионален карцином).

**Извод: При гонадните смесени герминативноклетъчни тумори с наличие на малигнизирани ембрионални и неембрионални туморни клетки се отчита изразена лъчерезистентност.**

### **1.2.3 Първични ектопични герминативноклетъчни тумори**

#### **•Екстрагонадни мозъчни и периферни (медиастинални и ретроперитонеални) смесени негерминоми**

Поради сходната патохистогенеза на първичният мозъчен, медиастинален и ретроперитонеален гермином, произхождащ от малигнизирала и мигрирала мултипотентна родоначална клетка, тези тумори трябва да се класифицират като дисгерминоми или ектопични герминативноклетъчени тумори с наличие на малигнизирани незрели екто, мезо или ендодермални клетъчни елементи. За тях е характерна типична генна патология на точно определени хромозоми, включително и на половите (Y и X). Тук отново присъства изохромозомата 12p ( аберация на 12p и 1p). Отбелязано бе, че липсва подобие м/у патогенезата на ембрионалния карцином при мъжете и жените. Основният терапевтичен проблем в тази група е твърде различен туморен отговор след адювантно ЛХЛ, често допълващо оперативния метод!!!. Това е основната причина тези неоплазми да се класифицират като тумори с различна прогноза!!. По-точно казано това са тумори с различни предиктивни фактори, т.е. определящи различния туморен отговор към понесеното адювантно лечение (ПХТ, ЛХЛ или самостоятелно ЛЛ). Тяхната лъчечувствителност се дефинира предимно от количеството и съчетанието на ембрионално- и извънембрионално-тканните туморни гнезда с различна клетъчна диференциация.

Екстрагонадните мозъчни и периферни (параспиналните, медиастинални и ретроперитонеални) смесени негерминомни тумори изискват стриктно дефиниране на съответната хистогенеза чрез ИХХ анализ. Допълнително се изследват серумните ИХХ нива на специфичните туморни маркери ( при мозъчните смесени негерминоми – се изискват допълнително и ликворните ИХХ нива). Смесените ектопични негерминомни тумори произхождат от мигриралата мултипотентна родоначална соматична клетка,

подобно на периферните PNET /Ewing-саркомната герминативноклетъчна туморна фамилия.

**Извод:** Комбинацията от различно количество ембрионални- и извънембрионални туморни елементи с различна клетъчна диференциация определя съответната степен на туморна лъчечувствителност- от умерена до изразено лъчерезистентна. Това се отнася предимно за туморната лъчечувствителност на ектопичните смесени негерминоми.

- **Мозъчен и периферен PNET**

Неоплазмите с еднаква хромозомна транслокация (транслиране на част от 11-та към 22-ра хромозома) и патохистологично подобие формират Ewing-саркомната герминативноклетъчна туморна фамилия. В нея се включват Ewing-сарком, периферен PNET и тумор на Askin. Молекулярно-генетичните промени и различно изразената до определена степен невроектодермална диференциация се представя чрез умерено изразена химио- и лъчечувствителност. При мозъчния PNET ( вкл. медулобластом и АТ/РТ) не се открива транслокация на 22-ра хромозома, но всеки подтип на мозъчен и спинален PNET се характеризира със специфичен генетичен дефект. Мозъчните и периферни атипични терато/рабдоидни тумори се характеризират с генетичен дефект на 22q11,2, без транслокация на 22-ра хромозома. Подобни генетични промени се доказват при епителоидните недиференцирани саркоми/подтип на периферен PNET. Съчетанието на малигнизирани ембрионални екто и мезодермални клетъчни елементи определя по-изразената лъчерезистентност на мозъчните и периферни АТ- РТ.

**Извод:** 1/Различно изявената невроектодермална клетъчна диференциация на първичните мозъчни и периферни PNET определя различната степен на туморна лъчечувствителност- от умерена до лъчерезистентна. Това разнообразие наподобява различно изявената лъчечувствителност на ектопичните смесени герминативноклетъчни тумори.

2/Съчетанието на малигнизирани ембрионални екто- и мезодермални клетъчни елементи при мозъчните и периферни АТ- РТ определя тяхната изразена лъчерезистентност.

3/ Епителоидните недиференцирани саркоми ( подтип на периферен PNET) са патогенетични предшественици на недиференцираните ембрионални саркоми.

#### 1.2.4 Ембрионални доброкачествени тумори

Ембрионалните доброкачествени тумори се определят като гранични, поради агресивна локална инфилтрация и невъзможност за радикална операция. Те формират групата на крайно лъчерезистентните ембрионални доброкачествени тумори, изискващи високотехнологично стереотаксично ЛЛ. Преодоляването на изразената лъчерезистентност изисква други лъчелечебни методи като фракционирано стереотаксично ЛЛ, ЛЛ с ускорени частици- ускорени неутрони, протони и пи-мезони.

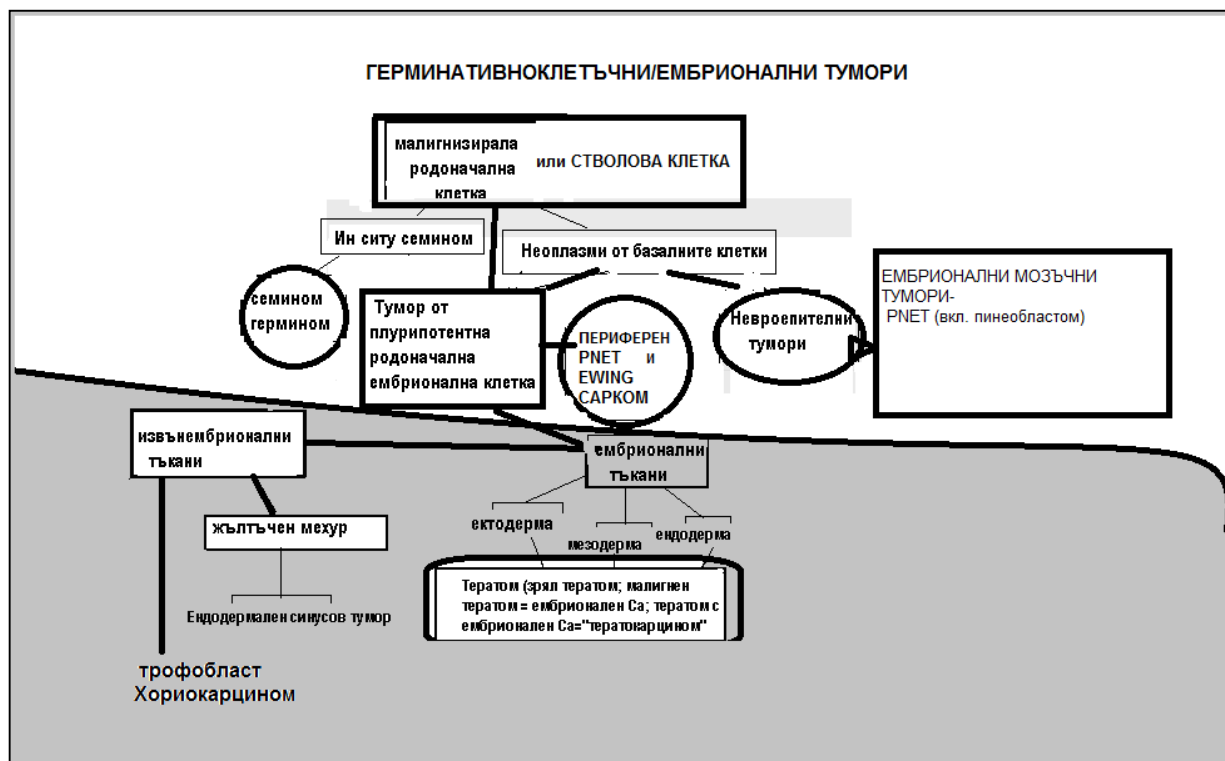
- **Степени на лъчечувствителността на герминативноклетъчните тумори**

Оформят се четири подгрупи герминативноклетъчни неоплазми с различна лъчечувствителност: 1/ Силно лъчечувствителни – А/ гонаден семином; Б/ мозъчен дисгермином; 2/ Умерено лъчерезистентни- А/ овариален дисгермином с или без синцитиотрофобластни клетъчни елементи; Б/ мозъчни и спинални PNET; В/ Ewing-саркомна герминативноклетъчна туморна фамилия/ костен Ewing-сарком и периферен

PNET; Г/ ектопични първични смесени дисгерминоми; **3/ Изразено лъчерезистентни-** А/ гонадни смесени негерминоми; Б/ мозъчни, спинални и периферни атипични терато-рабдоидни тумори; В/ недиференцирани ембрионални саркоми **4/ Крайно лъчерезистентни**–А/ високодиференцирани доброкачествени ембрионални тумори (хордом и кранеофарингеом); Б/ злокачествен тератом; В/ ендодермален синусов тумор. **Забележка:** Клетъчната анапластичност при Ewing-саркома е причина на по-изявената лъчечувствителност в сравнение с периферния PNET/неоплазма с невроектодермална клетъчна диференциация.

На **Фиг.32** е показана **патогенезата на примитивните герминативноклетъчни тумори**. Оказва се, че туморите с ембрионалнотъканна генеза (екто, мезо и ендодермална) и туморите с извънембрионалнотъканен произход имат изразена клетъчна диференциация. Схематично бе определена границата м/у умерено и силно изразената лъчерезистентност, съответстваща на патогенезата на примитивните герминативноклетъчни тумори.

Диагностиката и диференциалната диагноза на ектопичните смесени ретроперитонеални и медиастинални негерминоми и на периферните PNET изисква редица изследвания-патохистологичен анализ, IXX панел; при необходимост електронномикроскопски и молекулярно-генетичен анализ. Периферните смесени негерминоми налагат IXX анализ на специфичните туморни маркери! Мозъчните негерминоми изискват изясняване на серумните и ликворни нива на съответните туморни маркери. Недостатъчните и пълни изследвания са причина за късната диагностика при гореспоменатите заболявания, предопределящи лошата прогноза, въпреки приложеното комплексно лечение.



**Фиг. 32** Схематична граница м/у умерено и силно изразена лъчерезистентност, съответстваща на патогенезата на примитивните герминативноклетъчни тумори

## Изводи:

1/Точната патохистогенеза е предиктивен фактор за примитивните герминативноклетъчни тумори. Тя определя съответната туморна лъчечувствителност и очаквания ефект от приложеното ЛЛ в комплексния терапевтичен алгоритъм.

2/ Целта на адювантното ЛЛ в комплексното лечение на мозъчния PNET и първичните мозъчни смесени негерминоми не се определя от съответния клиничен стадий и туморното разпространение. Радикалните дози са показани както при M0, така и при M1.

3/ Умерено изявената степен на лъчерезистентност на периферните и мозъчни PNET, както и на ектопичните мозъчни и периферни смесени негерминоми налага адювантното следоперативно ЛЛ или ЛЛ комбинирано с ПХТ.

4/ При ектопичните ретроперитонеални и медиастинални негерминоми се налага адювантно следоперативно ЛЛ или отложено ЛЛ (самостоятелно или съчетано с ХТ) в зависимост от комбинацията на малигнените смесени клетъчни компоненти.

- **Методи за повишаване на лъчечувствителността на смесените негерминоми, мозъчни и периферни PNET**

При умерено лъчерезистентните мозъчни и периферни PNET, както и при ектопичните смесени негерминоми се налага **комплексното лечение**:

1. **Неoadювантна ПХТ**- Системният характер на негерминомите и PNET налага предоперативна ПХТ. 2. **Операция**- При голяма част от зл. тумори е възможна максимално радикална операция след неoadювантна ПХТ с добър туморен отговор/ ту редукция. 3. **Лъчелечение**- предимно с адювантна цел- следоперативно самостоятелно ЛЛ, съчетано ЛХЛ или комбинирано с ПХТ- ЛЛ.

Повишената туморна лъчечувствителност се постига чрез следните лъчелечебни подходи:

- **Приложение на корпускулярни йонизиращи лъчения** - Постигнатите лъчевоиндуцирани промени в структурата на ДНК- летални или сублетални зависят от естеството на приложеното йонизиращо лъчение (фотонно или ускорени частици)! Ускорените частици са лъчения с високо линейно придаване на енергията (ЛПЕ). ЛЛ с ускорени протони се прилага предимно при крайно лъчерезистентни доброкачествените ембрионални тумори -хордом, краниофарингеом. Ускорените протони предизвикват масивна клетъчна смърт, вследствие на концентрирани летални ДНК-увреждания.

- **Приложение на високотехнологично лъчелечение** – ротационно ЛЛ, триизмерно конформално ЛЛ, интензивно модулирано ЛЛ (IMRT), четириизмерно ЛЛ (IGRT), стереотаксична радиохирургия (304). Всички тези високотехнологични лъчеви техники имат възможност за реализиране на високи канцерицидни дози в КМО, при едновременно максимално запазване на околните нормални тъкани и органи. Подобни са предимствата на стереотаксичното нормофракционирано ЛЛ. То се прилага предимно при високодиференцираните лъчерезистентни ембрионални тумори (хордом и кранеофарингеом).

- **Неконвенционално фракциониране на ЛЛ.** Доказан е радиобиологичния лъчелечебен принос от хиперфракционираното и ускореното/ акцелерирано ЛЛ за бързоделящите се туморни клетки. Целта е намалено възстановяване на сублеталните

клетъчни промени в туморните клетки по време на ЛЛ. Акцелерираното хиперфракционирано ЛЛ значително намалява туморната репопулация по време на ЛЛ. Неконвенционалното фракциониране на ЛЛ се прилага при мозъчен PNET(включващ медулобластома) и при периферните PNET/туморите от Ewing-саркомната фамилия .

- **Комбинирането на ПХТ с ЛЛ** (съчетано или последователно) повишава лечебния ефект, поради сумиране на канцерицидните ефекти от двата лечебни метода.

- **Комбиниране на интерстициалната брахитерапия с хипертермия**- предимно при резистентни иноперабилни рецидиви на злокачествените герминативноклетъчни тумори при деца и възрастни (485).

- **Интраоперативно високодозно ЛЛ**- предимно при детските солидни тумори и периферните PNET/туморите от Ewing-саркомната фамилия/(300).

## 2. Лъчелечение на герминомни тумори

### 2.1 Лъчелечение на мозъчни екстрагонадни герминоми

Пинеалният гермином и чистите тестикуларни семиноми са класически пример за силно лъчечувствителни тумори. Патохистогенезата на пинеалния гермином, произхождащ от малигнизирала мигрирала мултипотентна родоначална клетка (220), го определя като дисгермином с различно биологично поведение от чистия гонаден семином. За хистологична верификация се прилага стереотаксичната биопсия. Този тумор налага индивидуална преценка на риска от далечно- лептоменингеално и ликворно метастазиране.

**Дискутабилно приложение на ЛЛ:** Поради рядко срещаните случаи на първичен чист краниален гермином няма консенсус за оптималния КМО и необходимата канцерицидна лъчева доза. Стандартното ЛЛ (пряко зависимо от възрастта на пациента) включва КСЛЛ до ООД 23-36Gy със туморен сюрдозаж до ООДсум.40-55Gy (269). След локално ЛЛ с реализиране на ООД>50 Gy в тумора, последвано от ПХТ се наблюдават гранични рецидиви в съседния необлъчен мозъчен паренхим. Целомозъчното ЛЛ, последвано от свръхдозирание във вентрикулите, а на следващ етап и в тумора, значително намалява локалните и гранични мозъчни рецидиви.

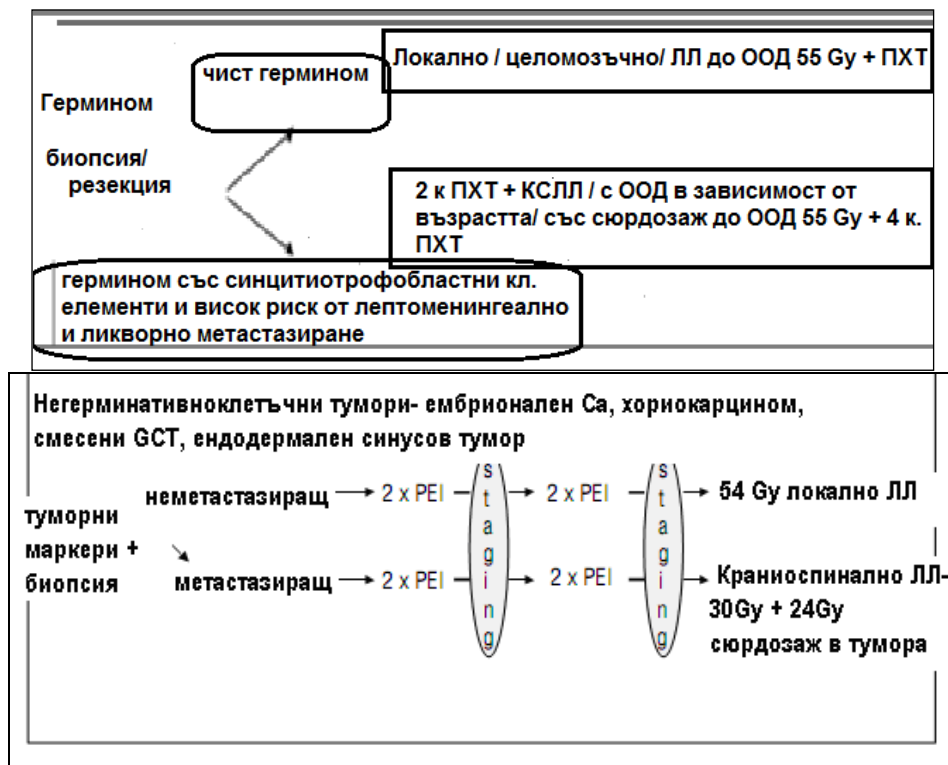
Спиналното елективно ЛЛ при чистите неметастазирани пинеални герминоми е противоречиво (292,110,269,34). Следоперативното или следбиопсично спинално ЛЛ, отчита минимален риск от спинално метастазиране, пряко зависим от хистологията на съответния пинеален гермином (чист или смесен). Спиналното ликворно метастазиране е пряко зависимо от наличието на синцитиотрофобластни тум. елементи или дали се касае за смесен гермином.

Налага се уточняване на оптималната сумарна канцерицидна ООД за чистия гермином. Отчетена е сигнификантно подобрена обща свободна от заболяване преживяемост след повишаване на сумарната обща туморна доза > 40 Gy, а според други автори > 50 Gy (269). При чист гермином с висок риск за ликворно и лептоменингеално метастазиране (голям по обем тумор, наличие на интравентрикулна туморна инфилтрация и/или интраоперативно кървене) се налага КСЛЛ с туморен сюрдозаж до ООДсум 55 Gy. Необходимата ООД в цялата краниоспинална ос зависи от възрастта на пациента. Наличието на синцитиотрофобластни клетъчни елементи (повишени серумни нива на  $\beta$ HCG) определя смесения характер на герминома (подобно на гонадния семином) и високия риск от лептоменингеално, ликворно и далечно екстракраниално метастазиране.

Изводи: 1. Чистите пинеални герминоми са редки мозъчни герминативноклетъчни тумори с изявена лъчечувствителност. След отхвърляне на факторите, определящи висок риск от лептоменингеално и ликворно метастазиране, „чистите“ пинеални герминоми подлежат на ЛЛ на цялото ЦНС със свръхдозироване в тумора до ООД- 50-55 Gy.

2. При всеки клиничен случай с мозъчен гермином се налага преценка на риска от краниоспинално метастазиране по лептоменингеален и ликворен път.

3. КСЛЛ се налага при герминоми със синцитиотрофобластна кл. компонента, големи по обем „чисти“ герминоми с субependимна туморна инфилтрация и/или интраоперативно кървене, т.е. тумори с висок риск от ликворно метастазиране, при положителна ликворна цитология-т.е. ликворно и/или субарахноидално метастазирани „чисти“ герминоми .



Фиг.33 Комплексен лечебен алгоритъм при мозъчни и спинални герминоми и негерминомни тумори

4. Оптималното лечение на „чисти“ пинеални герминоми, постигащо дълготраен ЛТК и висока 5 год. преживяемост е комплексното, включващо хистологична верификация, ЛЛ и ПХТ. Комбинираното лъче- химиолечение се предлага при „чисти“ пинеални герминоми с нисък и висок риск от лептоменингеално и ликворно метастазиране.

5. Последователността на ПХТ и ЛЛ се определя от туморната характеристика- смесен или „чист“ гермином с нисък или висок риск. При смесените герминоми се провеждат 4 к. ПХТ, последвани от КСЛЛ или локално ЛЛ в зависимост от наличието- М1 или липсата на метастази- М0. Високорисковите „чисти“ герминоми изискват 2 к. ПХТ, КСЛЛ със сюрдозаж и последваща адюватната ПХТ.

## 2.2 Лъчелечение при екстрагонадни медиастинални и ретроперитонеални герминативноклетъчни тумори

Екстрагонадните герминативноклетъчни тумори представляват ектопични малигнизирани монодермални тератоми, включващи соматичен тип клетъчни елементи.

### 1/ Зрял монодермален тератом

При жени на 40г. в 2,7% се диагностицира струма овариуми. Подобен на струма овариуми тестикуларен тумор не се открива. В яйчника се диагностицира стромален карциноид с невроектодермална диференциация (PNET).

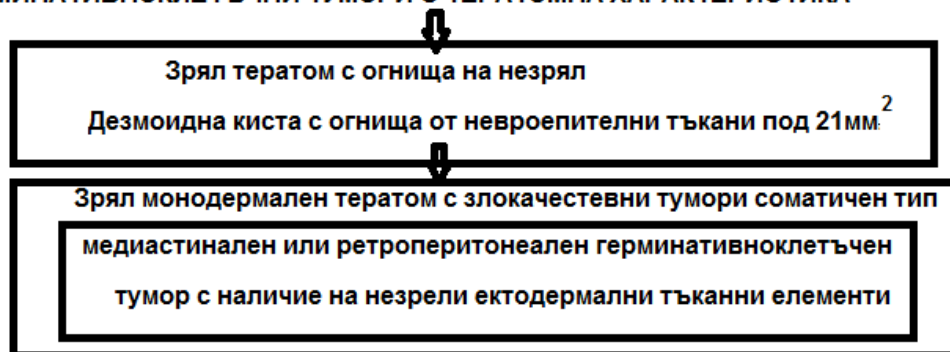
**Извод-** Отчетена е различна патогенеза на монодермалния тератом при мъжете и жените.

### 2/ Зрял монодермален тератом със соматичен тип злокачествени тумори

Това е възрастов тип малигнен тератом изграден от тъкани, произхождащи от един ембрионален слой. При преобладаване на зрелите клетки се отчитат и малигнено трансформирани незрели тератомни клетки (Фиг.34).

**Незрелите тератомни тъкани** се разделят на: **1/ Незрели ектодермални тъкани**- предимно невроектодермални розетки и тубули; нормални серумни нива за AFP и HCG, СА 125- повишени стойности. **2/ Незрял мезенхим**- а/ миксоидна строма с огнища на диференциация; б/ Незрял хрущял; в/ Незряла мастна тъкан; г/ остеоид, рабдомиобласти. **3/ Незрели ендодермални тъкани**: а/чернодробни; б/ интестинален тип с базална вакуализация; в/ ембрионална бъбречна тъкан с тумор на Вилмс.

#### ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТЪЧНИ ТУМОРИ С ТЕРАТОМНА ХАРАКТЕРИСТИКА



Фиг.34 Герминативноклетъчни тумори с тератомна характеристика

За потвърждаване на тезата, че екстрагонадните герминативноклетъчни тумори са ектопични тератоми с незрели малигнизирани тъканни елементи ще съпоставим ИХХ анализи на незрял яйчников тератом с периферен PNET:

1/ ИХХ при незрял малигнен яйчников тератом: положителна на NSE, неврофиламентен протеин (NFP), CD99. Отрицателни към: CK, CAM 5-2; EMA, хромогранин и S100 протеин.  
2/ ИХХ при периферен PNET: NSE +, Vim+, NFP+/-, CK - /+, CD99/ +, B2MG+. Отрицателни към: LCA, Des и MSA.

**Извод:** 1/ Първичните медиастинални и ретроперитонеални герминоми се приемат за дисгерминоми или ектопични герминативноклетъчни тумори с наличие на малигнизирани незрели екто, мезо или ендодермални клетъчни елементи.

2/ Лъчечувствителността на ектопичните герминативноклетъчни тумори е пряко зависима от преобладаването на един от малигнизиралите екто, мезо или



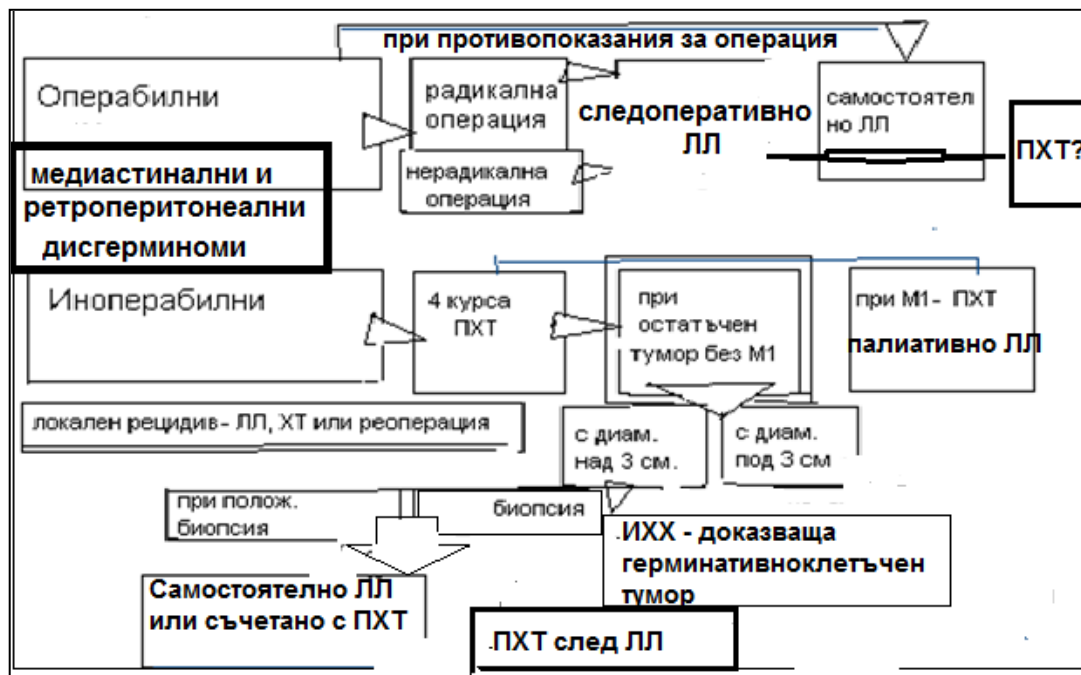
ендодермални клетъчни елементи. За доказване на патохистогенезата на съответния тумор се налага патохистологична верификация с ИХХ- анализ.

- **Лъчелечение при операбилни медиастинални и ретроперитонеални семиноми/ герминоми**

Следоперативното медиастинално ЛЛ (до 40-45 Gy) се налага въпреки проведената радикална операция. Задължително е след нерадикална туморна резекция. При микроскопски и/или макроскопски туморен остатък се изискват високи лъчеви дози- над 50 Gy. Самостоятелното ЛЛ на медиастиналните тумори при противопоказания за операция, налага високи ООД 50-60 Gy при КМО, включващ целия медиастиnum с двустранните шийни и надключични ЛВ. След проведено ЛЛ, патогенезата на заболяването налага обсъждане необходимостта от ПХТ!

- **Лъчелечение при иноперабилни медиастинални семиноми/герминоми**

Дискутабилен е комплексния лечебен подход при неметастатично заболяване (M0) дали след 4 курса неoadювантна ПХТ при патохистологично верифициран остатъчен тумор да се продължи с ПХТ или с отложено медиастинално ЛЛ? В предвид естеството на този примитивен герминативноклетъчен тумор след 4 к. ПХТ се налага отложено самостоятелно ЛЛ или съчетано ЛЛ-ХТ при КМО, включващ целия медиастиnum с надключичните и шийни ЛВ двустранно. ЛЛ е палиативно при M1.



Фиг.35 Терапевтичен алгоритъм при екстрагонадни медиастинални герминомни неоплазми

## 2.3 Лъчелечение при гонадните герминоми

### 2.3.1 Лъчелечение при гонадни герминативноклетъчни тумори в детската възраст

Основната терапевтична роля при тези тумори се отдава на операцията и ПХТ. За високорискови пациенти с химиорезистентни гонадни герминоми в III и IV кл. ст., ЛЛ се прилага единствено с палиативна цел.

### 2.3.2 Лъчелечение при тестикуларни семиноми

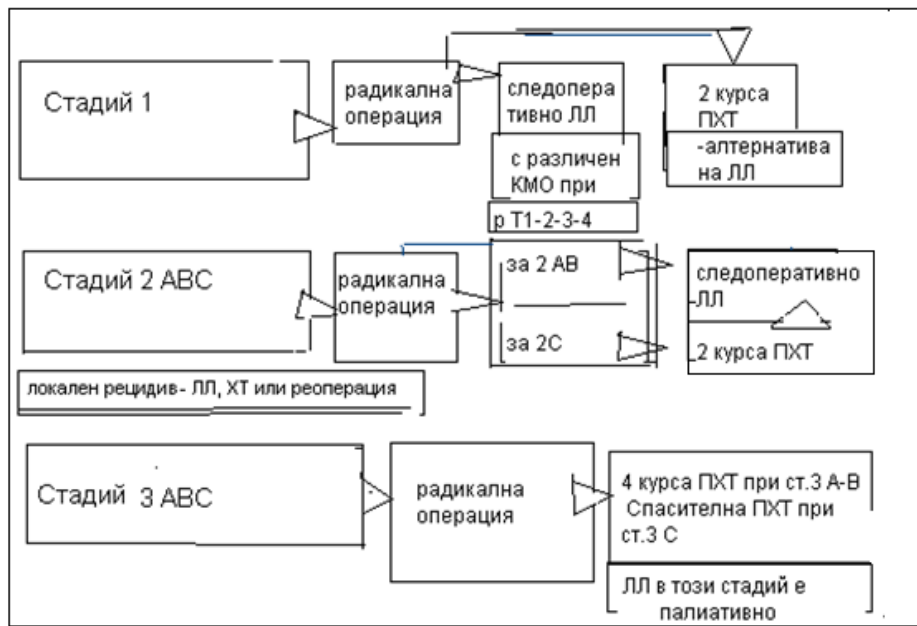
Гонадният чист семином е класически пример за един от най-лъчечувствителните тумори. Необходимата канцерицидна доза е 28-30-40Gy. Лечението е комплексно. ЛЛ е адювантно следоперативно. Изяснени са необходимите КМО при различните стадии. През последните години се налага тенденцията за намаляване на общите лъчеви дози.

След радикална орхиектомия, доказателството за тестикуларен семином се базира на патохистологичната верификация в задължително съчетание с нормално серумно ниво на  $\alpha$ FP. Повишеното серумно ниво на  $\alpha$ FP е свързано с наличието на несеминоми клетъчни елементи. Туморът се класифицира като несемином и този факт променя лечебната стратегия. Съчетаните със синцитиотрофобластни кл. елементи семиноми / смесени семиноми/ се лекуват като несеминомен тумор.

Следоперативно адювантно ЛЛ на чист семином в зависимост от кл.стадий:

**Стадий I** Следоперативно ЛЛ- на парааортални ЛВ до 20 до 28 Gy; ЛЛ на тазовите л.в. и хемискротума се налага при болни с T4-pT4 тумори. Необходими са ниски лъчеви дози с ДОД 1,8-2 Gy до ООД- 25-30 Gy при екраниране на здравия единствен тестис.

**Стадий II А-В-С** Следоперативно ЛЛ при II А-В с КМО: парааортални л.в. и двустранните тазови илиачни л.в. Лъчевите дози наподобяват тези за I кл. стадий с последващо свръхдозироване в големите пакети метастатични лимфни възли с 10-20 Gy. Стадий III А-В-С. Лъчелечението е с палиативна цел. Локалният рецидив налага ЛЛ, ПХТ или реоперация .



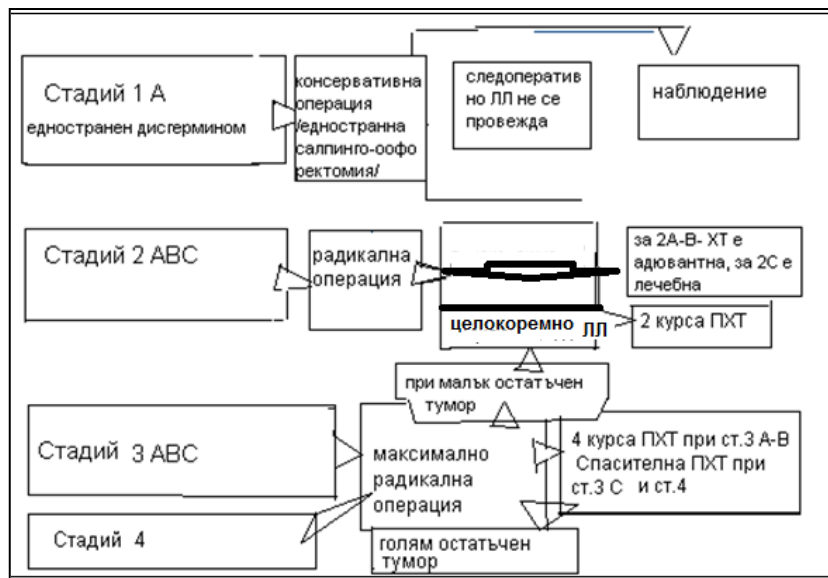
Фиг.36 Комплексен лечебен алгоритъм при чист тестикуларен семином

### 2.3.3 Лъчелечение при овариалния дисгермином

Овариалният дисгермином е еквивалент на тестикуларния семином. Чистият овариален дисгермином не експресира повишени нива на туморните маркери. Подобно на семинома и тук е възможно наличие на синцитиотрофобластни клетъчни елементи с леко повишени нива на  $\alpha$ FP и  $\beta$ HCG. Този факт не променя лъчелечебната стратегия в контраст с тестикуларния семином. Забележка: Високите нива на  $\alpha$ FP,  $\beta$ HCG и естрадиола показват смесен герминативноклетъчен тумор. Най-често се касае за дисгермином съчетан с ендодермален синусов тумор. Смесените негерминомни тумори с преобладаване на ембрионалната или ендодермалната синусова компонента подлежат на палиативно ЛЛ.

#### Лъчелечение на чист дисгермином и при наличие на синцитиотрофобластни елементи ( леко повишени нива на $\alpha$ FP и $\beta$ HCG)

При стадий Ia не се налага провеждане на следоперативно ЛЛ. При II кл. стадий след тотална хистеректомия с двустранна салпинго-оофоректомия е дискутабилно приложението на следоперативното целокоземното ЛЛ и/или елективното ЛЛ на медиастиналните и надключичните лимфни възли до ООД-16-26-30 Gy. Адювантната ПХТ след радикална операция при II-ри кл. стадий е достатъчно ефективна. Този стадий не подлежи на ЛЛ (особено целокоземно) или елективно ЛЛ на ЛВ. В III кл. стадий след тотална хистеректомия с двустранна салпинго-оофоректомия при микроскопски остатъчен тумор се налага провеждане на **следоперативно целокоземно ЛЛ**. Дискутабилно е елективното ЛЛ на медиастиналните и надключичните ЛВ до ООД-16-26-30 Gy. При показания за адювантна ХТ при млади пациенти елективното ЛЛ не се препоръчва! Следоперативното ЛЛ в III стадий се провежда с високоенергийно фотонно ЛЛ (телегаматерапия или ускорител с 10 MeV) с КМО, включващ целия абдомен до ООД 25Gy за 3 седмици с ДОД 1-1,5Gy, последвано от сюрдозаж в малкия таз 10-15 Gy(реализиран за 1-2 седмици с ДОД 1,8-2Gy). При III стадий въпреки високият риск от късна лъчева токсичност се налага следоперативното ЛЛ да се последва от лечебна ПХТ. Локалният рецидив подлежи на ЛЛ, ПХТ или реоперация.

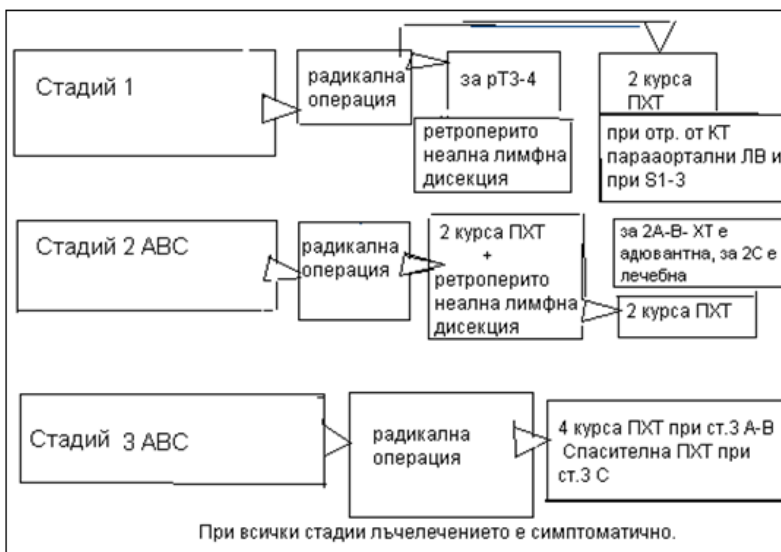


Фиг.37 Комплексен лечебен алгоритъм при овариален дисгермином

### 3. Лъчелечението в лечебния алгоритъм на гонадни негерминозни тумори

#### 3.1. Лъчелечение при несеминомни тестикуларни тумори

За всички стадии ЛЛ има симптоматично значение.

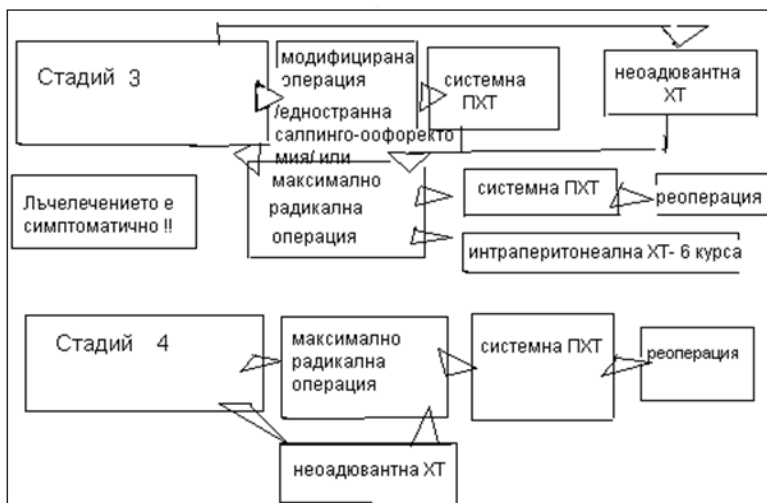


**Фиг.38** Комплексен лечебен алгоритъм при несеминомни тестикуларни тумори

#### 3.2 Лъчелечението при недисгерминозни овариални тумори

При високи нива на  $\alpha$ FP,  $\beta$ HCG и естрадиола, най-вероятно се касае за смесен герминативноклетъчен тумор. Смесените негерминози представляват 5%-8% от всички гонадни злокачествени герминативноклетъчни тумори. Най-често се диагностицира дисгерминоз в съчетание с ендодермален синусов тумор. При тези смесени негерминози се отчита повишено серумно ниво на неврон-специфичната енолаза, калция, плацентарната алкална фосфатаза и пролактина. Смесените овариални негерминозни тумори подлежат единствено на палиативно ЛЛ.

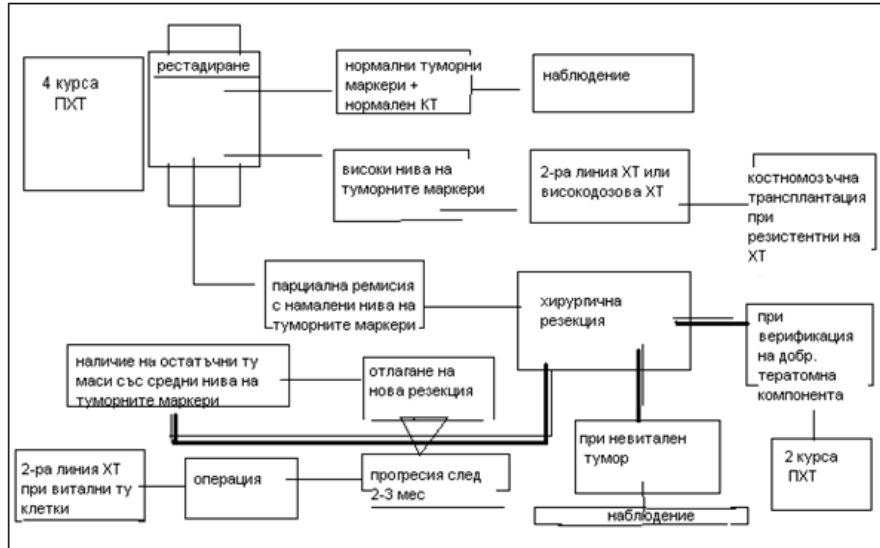
За всички стадии се прилага симптоматично, палиативно ЛЛ.



**Фиг.39** Комплексен лечебен алгоритъм при негерминозни овариални тумори /без хорионкарцинома

### 3.3 Лъчелечение при екстрагонадни медиастинални и ретроперитонеални негерминозни неоплазми

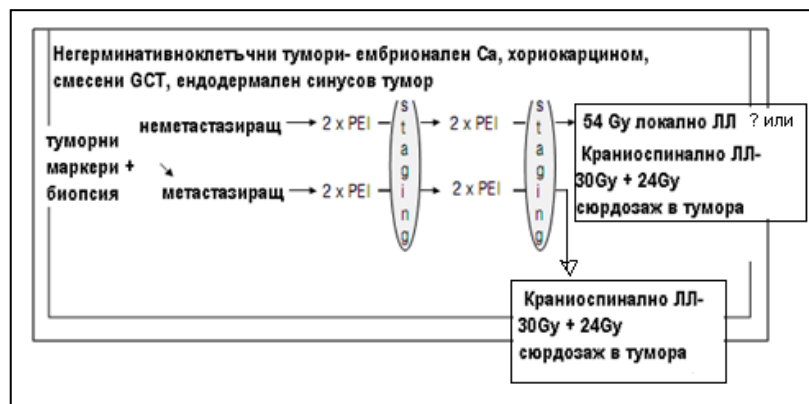
При смесени тумори с преобладаване на ембрионална или ендодермалната синусова клетъчна компонента основното лечение е ПХТ. Поради изразена лъчерезистентност подлежат на палиативно ЛЛ.



**Фиг.40** Терапевтичен алгоритъм при негерминозни медиастинални и ретроперитонеални неоплазми

### 3.4 Мястото на лъчелечението в лечебния алгоритъм на екстрагонадни мозъчни и спинални негерминози

При неметастазиращ тумор се налага отложено ЛЛ (след 4 курса ПХТ и рестадиране). Умерено изразената туморна лъчерезистентност налага локално ЛЛ до ООД- 54 Gy. При интраспинално ангажиране приложението на КСЛЛ е противоречиво. При неметастатично заболяване при млади пациенти с висок риск от лептоменингеално и ликворно метастазиране се налага КСЛЛ !!! При метастатичен тумор ЛЛ е отложено (след 4 курса ПХТ и рестадиране). Предлага се КСЛЛ до 30-36Gy с локален сюрдозаж в метастазата до 54 Gy.



**Фиг.41** Комплексен лечебен алгоритъм при негерминозни екстрагонадни интракраниални и спинални герминативноклетъчни тумори

#### 4. Лъчелечение при ембрионални мозъчни тумори

Ембрионалните мозъчни тумори включват интракраниален PNET с подвидове- първичен мозъчен невробластом, медулобластом, епендимобластом, пинеобластома и медулоепителиом. През последните години се дефинират три основни подгрупи ембрионални мозъчни тумори- медулобластом, централно-мозъчен примитивен невроектодермален тумор (PNET) и атипичен тератоидно-рабдоиден тумор (AT/RT). Различната патохистогенеза при различна клетъчна диференциация и различни молекулногенетични промени са комплекс от фактори, определящи различното биологично поведение на тази разнообразна мозъчна PNET патология. При отделните подгрупи мозъчни PNET тези фактори определят различното комплексно лечение по отношение на адювантното самостоятелно ЛЛ или съчетаното ХЛЛ.

##### 4.1 Мястото на лъчелечението в комплексното лечение на супратенториален PNET

- **Следоперативно ЛЛ при неметастатично заболяване**

КМО, ООД, ДОД и фракционирането на ЛЛ, както и комбинирането с ПХТ са пряко зависими от възрастта на пациента.

##### 1. Следоперативно конвенционално КСЛЛ

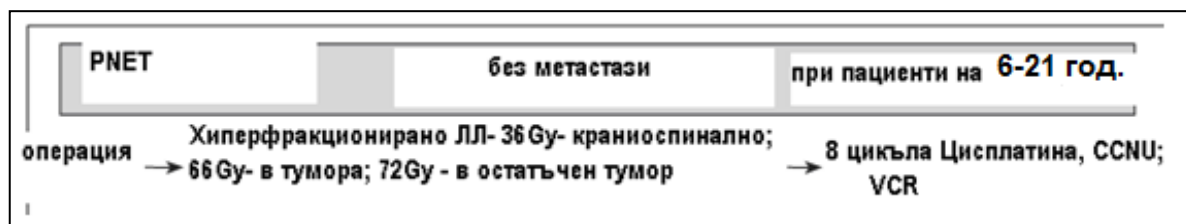
Превенцията на високия риск от лептоменингеално и ликворно метастазиране налага краниоспинално ЛЛ (КСЛЛ) със свръхдозирание в туморното ложе. Стандартната препоръчителна лъчева доза за краниоспиналната ос е 30-35-40Gy (в зависимост от възрастта) с туморен сюрдозаж сумарна ООД 54Gy. Макроскопският остатъчен тумор налага висока канцерцидна лъчева доза до ООД сум.60Gy. След самостоятелно КСЛЛ при 33% от пациентите се диагностицират лептоменингеални метастази в невроаксиса. Този факт налага адювантната ПХТ след КСЛЛ.

При деца на възраст 4-3 год. следоперативното КСЛЛ със свръхдозирание в туморното ложе до ООД сум.60 Gy е отложено! Провежда се след 5 курса адювантна ПХТ и евентуална реоперация.

КСЛЛ е противопоказано за децата < 3 год. възраст. При тях се налагат 5 курса следоперативна ПХТ, последвана от реоперация и локално ЛЛ ( в областта на тумора и/или туморното ложе).

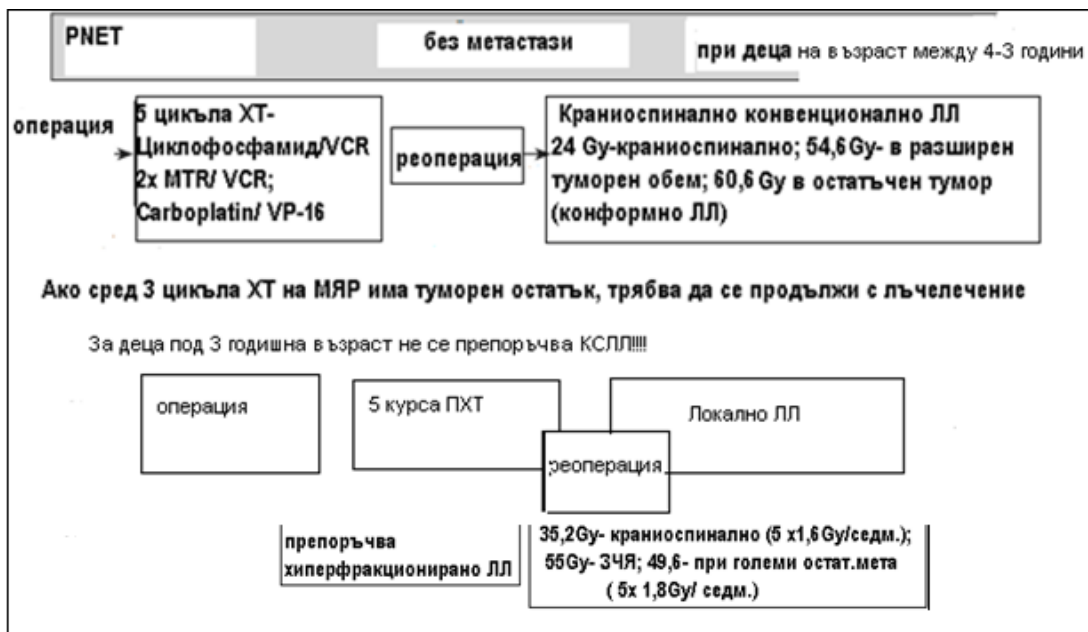
##### 2. Следоперативно хиперфракционирано КСЛЛ

За подобряване на лечебните резултати (повишена преживяемост и редуция на лептоменингеалните и ликворни метастази) при пациенти на възраст 6-21 год. се препоръчва следоперативно хиперфракционирано КСЛЛ до 36Gy в краниоспиналната ос, 66Gy в туморното ложе и 72Gy в туморния остатък. Хиперфракционираното ЛЛ не се



препоръчва за деца под 6 години, поради висока късна лъчева токсичност.

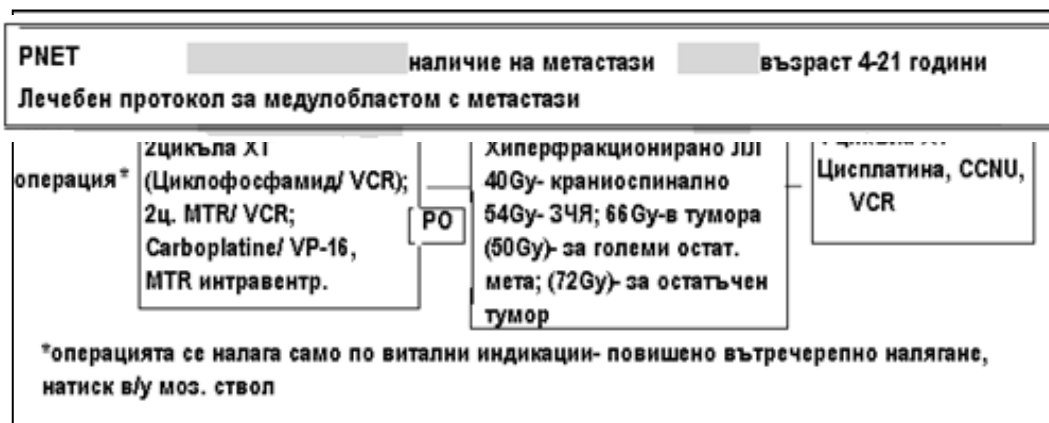
**Фиг.42** Терапевтичен алгоритъм за неметастатичен PNET при пациенти на 6-21 години



**Фиг.43** Комплексен лечебен алгоритъм при неметастатичен PNET за деца < 4 години

**Лъчелечение при метастатично заболяване**

Операцията се налага само по витални индикации –повишено вътречерепно налягане, компресия на мозъчния ствол. При пациенти с ликворни метастази на възраст от 4-21 год. лечението стартира с 2 курса ПХТ. При голям остатъчен тумор след 2 курса ПХТ се преценяват възможностите за операция. Лечението продължава с хиперфракционирано КСЛЛ до 40 Gy, 54 Gy в ЗЧЯ и сурдозаж в тумора до ООД сум. 66 Gy. Хиперфракционираното ЛЛ се провежда с двукратни лъчеви сеанси по 1 Gy/5 пъти седмично. При големи остатъчни метастази се изискват ООД 50 Gy, а при голям остатъчен първичен тумор до ООД сум. 72 Gy. След ЛЛ се продължават още 4 цикъла ПХТ. При деца под 6 до 4 год. възраст е показано конвенционалното КСЛЛ до 35,2 Gy в краниоспиналната ос при ДОД 1,6 Gy/ 5 пъти седмично, 55 Gy в ЗЧЯ и 49,6 Gy за големи остатъчни метастази при ДОД 1,8 Gy/ 5 пъти седмично.



**Фиг.44** Терапевтичен алгоритъм при метастатичен супратенториален примитивен невроектодермален тумор за пациенти от 4-21 год.

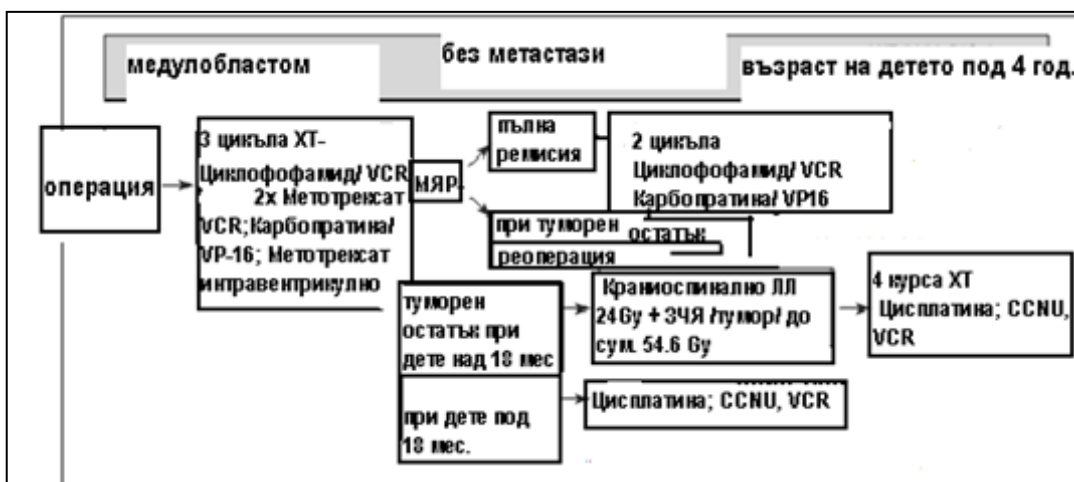


## 4.2 Мястото на лъчелечението в лечебния алгоритъм на медулобластом

- Следоперативно ЛЛ за деца над 18 мес. при неметастатично заболяване

Превенцията на високия риск от лептоменингеални и ликворни метастази налага провеждане на КСЛЛ със свръхдозирание в туморното ложе. След операция и 3 курса ПХТ при голям туморен остатък се налага реоперация или КСЛЛ до 24Gy с последващо свръхдозирание в тумора до 54,6 Gy. След КСЛЛ се налагат още 4 курса ПХТ.

Известно е, че детската късна невротоксичност, ендокринната недостатъчност и нарушеното израстване са пряко зависими от възрастта на детето и реализираната лъчева доза. При малките деца се наложи понижаване на краниоспиналната доза до 23,4Gy. При децата със стандартен риск медулобластом приет лечебен стандарт е КСЛЛ, последвано от 8 к. ПХТ ( Packer режими – Цисплатина, Винкристин, CCNU / Packer JCO 99 и Packer JCO 2006).

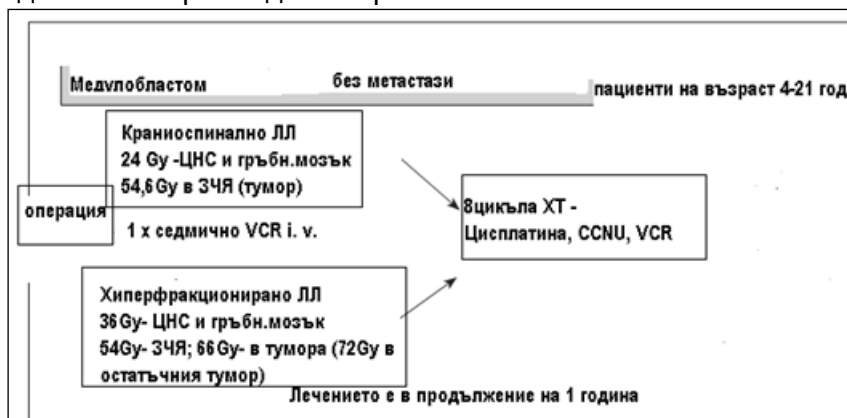


Фиг.45 Терапевтичен алгоритъм за неметастатичен медулобластом при деца под 4 год.

- Следоперативно ЛЛ за пациенти над 4 год. до 21 год. при неметастатично заболяване

### 1/ Следоперативно конвенционално КСЛЛ

За децата КСЛЛ с ДОД 1,6 Gy/5 пъти седмично до ООД 24Gy с последващо туморно свръхдозирание с ДОД 1,8 Gy /5 пъти седмично до ООД сум. 54,6 Gy. По време на ЛЛ един път седмично се провежда Винкристин интавенозно.



Фиг. 46 Терапевтичен алгоритъм за неметастатичен медулобластом при пациенти над 4 год. до 21 год.

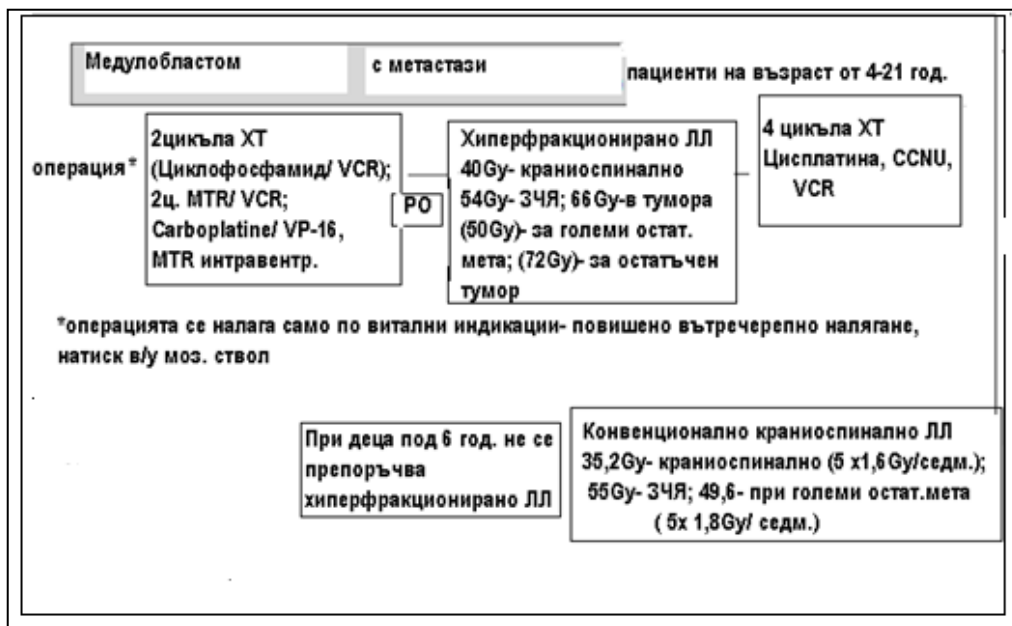


## 2/ Следоперативно хиперфракционирано КСЛЛ

Хиперфракционирано КСЛЛ до 36 Gy, 54 Gy в ЗЧЯ и свръхдозирание на туморното ложе до ООД сум. 66 Gy / до 72 Gy в остатъчния тумор/. Хиперфракционираното ЛЛ се провежда с двукратни лъчеви сеанси по 1 Gy/ 5 пъти седмично. По време на ЛЛ един път седмично е показан Винкристин интравенозно.

### Лъчелечение при метастатично заболяване

Операция се налага по витални индикации –повишено вътречерепно налягане, компресия на мозъчния ствол. При пациенти с ликворни метастази на възраст от 4-21 год. лечението стартира с 2 курса ПХТ. При голям остатъчен тумор след 2 курса ПХТ се преценяват възможностите за операция. Лечението продължава с хиперфракционирано КСЛЛ до 40 Gy, 54 Gy в ЗЧЯ и свръхдозирание на тумора до ООД сум. 66 Gy. Хиперфракционираното ЛЛ се провежда с двукратни лъчеви сеанси по 1 Gy/ 5 пъти седмично. Големите остатъчни метастази изискват ООД 50 Gy, а големият остатъчен първичен тумор ООД сум. 72 Gy. След ЛЛ се продължават още 4 цикъла ПХТ. При деца под 6 до 4 год. възраст е показано конвенционалното КСЛЛ до 35,2 Gy в краниоспиналната ос при ДОД 1,6 Gy/ 5 пъти седмично, 55 Gy в ЗЧЯ и 49,6 Gy за големи остатъчни метастази при ДОД 1,8 Gy/ 5 пъти седмично.



Фиг.47 Терапевтичен алгоритъм за метастатичен медулобластом при пациенти над 4 год. до 21 год.

### 4.3 Мястото на лъчелечението в лечебния алгоритъм на атипичния тератоидно/рабдоиден мозъчен тумор

Рабдоидните мозъчни тумори са изключително агресивни химио и лъчерезистентни неоплазми с висок риск от ранно цереброспинално метастазиране. Поради лошата прогноза, много по-неблагоприятна от PNET, се налага агресивна ПХТ. Средната възраст на децата е 5-6 год., значително затрудняваща комплексното лечение. При децата на възраст 4-3 години с неметастатично заболяване се препоръчва комбиниране на ПХТ с локално ЛЛ, без да са уточнени канцерцидните лъчеви дози. Поради изразената туморна лъчерезистентност, база на която са рабдоидните клетъчни

компоненти - най-вероятно са необходими **високи лъчеви дози до ООД сум.56-60Gy**. При деца < 3 год. възраст се провеждат 6 курса индукционна ПХТ, след което високодозова интензивна ПХТ, последвана от автоложна трансплантация на стволови клетки. КСЛЛ е противопоказано за децата <3 год. Локално ЛЛ се налага при рецидив или прогресия на заболяването, наблюдавани предимно при метастатични тумори с лептоменингеално разпространение. При деца >4 год. възраст със супратенториален АТ/РТ алгоритъмът на комплексното лечение наподобява този на супратенториалния мозъчен PNET. При деца >4 год. възраст с малкомозъчна/ субтенториална локализация, алгоритъмът на комплексното лечение наподобява този на медулобластома.

## **5. Мястото на лъчелечението в комплексния терапевтичен алгоритъм на периферните PNET**

### **• Тумори от фамилията на Ewing саркома**

През 2002 г. Световната здравна организация (WHO) определя Ewing саркома и периферния PNET като подобни заболявания, различаващи се единствено по степента на своята клетъчна диференциация. Към туморите от фамилията на Ewing саркома се включва и тумора на Askin (локализиран в гръдната стена), тъй като при него се доказва същата хромозомна транслокация от 11-та към 22-ра хромозома както при Ewing-саркома и периферния PNET.

Тази разнообразна група на периферни примитивноектодермални тумори се характеризира с агресивно локално развитие, съчетано от висок риск за далечно метастазиране. Това разпространение определя необходимостта от комплексно лечение, включващо хирургия, ЛЛ и ХТ. Подреждането на тези три лечебни подхода е в пряка зависимост от стадия на заболяването.

При неметастатично локализирано заболяване на преден план излиза оперативният метод, последван от адювантно ЛЛ и ПХТ. При локално авансиралите тумори се стартира с неоадювантна ХТ, последвана от опит за операция или ЛЛ. При метастатично заболяване на преден план е ПХТ, комбинирана с локално ЛЛ.

### **5.1 Лъчелечение при саркома на Ewing/ костна форма**

Саркомът на Ewing е недиференциран примитивен тумор с по-изявена лъчечувствителност в сравнение с периферен PNET, при който има заченки на неврална клетъчна диференциация. На първо място се преценяват възможностите за извършване на максимално радикална операция.

### **• Дефинитивно консолидиращо ЛЛ**

Самостоятелното ЛЛ без операция се провежда винаги в комбинация с ПХТ.

През последните години при Ewing Sa се препоръчва локалното ЛЛ с КМО невключващ цялата кост. КМО е в зависимост от наличие или не на мекотъканна компонента, стриктно определена чрез МЯР. Препоръчва се ранен старт на ЛЛ до 10 седмици от диагностициране на заболяването). Лъчевите дози се определят в зависимост от наличието на макроскопски тумор (при самостоятелно или следоперативно ЛЛ) или микроскопски туморен остатък (при следоперативно ЛЛ).

При тумор без мекотъканна компонента, КМО включва тумора+ 2см. здрави околни тъкани до ООД- 55,8 Gy (конвенционално фракциониране с ДОД-1,8 Gy). Ако туморът е разположен близо до едната епифиза, се налага запазване на противоположната епифиза на костта. Това е важно при децата, с цел запазване на предстоящото костно нарастване на съответния крайник. Ефективно се прилага и хиперфракционераното ЛЛ (две дневни фракции по 1,2 Gy до ООД 50,4-60 Gy). При наличие на мекотъканна компонента е необходима ООД до 45 Gy в КМО, включващ тумора с мекотъканната компонента (определени от МЯР) с 2 см. околни здрави тъкани. На втори етап е необходимо свръхдозироване до ООД 55,8 Gy. При тазова туморна

локализация се налага комбинирано лечение с ПХТ и интензивно-модулирано ЛЛ с високоенергийни фотони или протони. Чрез ЛЛ с протони, поради възможност за реализиране на високи лъчеви дози (над 50 Gy) се постига едновременно запазване на критичните, нормални органи (черен дроб, тънки черва, бъбреци и големи кръвоносни съдове), както и минимизиране на ранните лъчеви реакции от страна на костния мозък.

- **Следоперативно ЛЛ**

При наличие на макроскопски остатъчен тумор следоперативното ЛЛ е подобно по обем и доза на самостоятелното ЛЛ. При микроскопски туморен остатък (положителни на туморни клетки резекционни линии) се налага реализиране на ООД 50,4 Gy. КМО включва ложето на първичния тумор + осигурителна зона (2 см в здраво от резекционната линия и около тумора).

- **Палиативно ЛЛ**

При далечни хематогенни метастази се комбинира ПХТ ( по схема VAC-ADR) с локално ЛЛ на първичния тумор до ООД 45 Gy, както и ЛЛ на метастазите. Този комбиниран подход повишава 5 год. преживяемост до 30%. Ефективно е и целотелесното ЛЛ, последвано от костно-мозъчна трансплантация.

- **Профилактично/ елективно ЛЛ на белите дробове**

Най-често срещаната хематогенна десиминация при саркома на Ewing са белодробните метастази. Профилактичното/ елективно ЛЛ на белите дробове се препоръчва при неметастатичен Ewing сарком в детската възраст. Провежда се след постигнат локален туморен контрол (ЛТК) от комбинираното (ПХТ+ЛЛ или операция+ ЛЛ +ПХТ) лечение. Профилактичното ЛЛ обхваща целия бял дроб през две насрещни фигурирани полета с ДОД 1,5 Gy до ООД 15 Gy.

## **5.2 Лъчелечение при тумора на Аскин**

Подобно на костния Ewing сарком и тук, се преценяват възможностите за извършване на максимално радикална операция. Следоперативното ЛЛ с доза 50Gy се последва от високо ниво на локални рецидиви, разположени в КМО или извън него, придружени от далечни метастази. Налага се оптимизиране на ЛЛ по отношение на лъчевата доза и КМО в зависимост от радикалността на операцията и състоянието на резекционните ръбове (негативни или позитивни на туморни клетки). При голям КМО включващ цялата гръдната стена се налага съчетано ЛЛ с различен вид йонизиращи лъчения (ускорени електрони и високоенергийни фотони). Като се има в предвид, че се касае за периферен PNET, трябва терапевтичният алгоритъм да е подобен на екстраосалния Ewing сарком при подрастващи.

## **5.3 Лъчелечение при екстраосален Ewing сарком/ ретроперитонеален PNET при подрастващи и възрастни**

- **При подрастващи**

Рядко срещаната заболяемост е причина за различия в лечебния алгоритъм по отношение на оперативния метод. Подобно на костния Ewing сарком и тук, се преценяват възможностите на максимално радикалната операция. Избягване на хирургичния метод чрез алтернативно приложение на неoadювантна ПХТ- 6 курса по схема VAC (Винкристин, Адриамицин и Циклофосфамид), последвани от отложено локално ЛЛ ( 40-50 Gy).

- **При възрастни**

Локално и системно агресивният характер на заболяването налагат добре координирано мултимодално лечение, включващо операция, локално ЛЛ и ПХТ. Дискутабилно е приложението на следоперативното ЛЛ след радикална операция, както и необходимата

канцерицидната доза при микроскопски и макроскопски туморен остатък. Непроведената ПХТ се последва от късни локални рецидиви, изискващи комплексно лечение.

#### **5.4 Лъчелечение при меланотичен периферен невроектодермален тумор в детската възраст**

Налага се комплексно лечение както при периферен PNET- операцията се комбинира с ПХТ и ЛЛ. Възможно е провеждане на самостоятелна ПХТ, комбиниране на ПХТ с ЛЛ, неoadювантна и адювантна ПХТ, ЛЛ и хирургия. В предвид естеството на заболяването би трябвало терапевтичния алгоритъм да наподобява този на екстраосалния Ewing сарком при деца и подрастващи.

### **VI. ДИСКУТАБИЛНИ ПРОБЛЕМИ В ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕТО НА ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТЪЧНИТЕ ТУМОРИ**

- **Кои са значимите фактори, определящи КМО и канцерицидните лъчеви дози при мозъчен гермином?**

От целия представен материал разбрахме, че гонадният семином е изключително лъчечувствителен. Големите метастатични пакети ЛВ /N2-3/ налагат сурдозаж до ООД 50 Gy, въпреки прилагането на ПХТ. Подобно на яйчниковия дисгермином и тук се касае за мозъчен еквивалент на тестикуларния семином, т.е. първичен мозъчен дисгермином, произхождащ от мигрирала малигнизирала мултипотентна родоначална клетка. Стереотаксичната биопсия, както и серумните нива на туморните маркери AFP,  $\beta$ HCG и LDH определят понятието „чист“ или „смесен“ гермином с наличие на синцитиотрофобластни кл. елементи. По принцип мозъчният гермином се характеризира с висок риск от лептоменингеално и субарахноидално разпространение, налагащ самостоятелно и следоперативно целомозъчно ЛЛ със сурдозаж в тумора до ООД 55Gy /ООД над 50 Gy. Наличието на синцитиотрофобластни клетъчни елементи (доказано чрез леко повишени серумни нива на AFP и  $\beta$ HCG) повишава риска от екстракраниално метастазиране.

Показанията за КСЛЛ се определят от високият риск за екстракраниално метастазиране: наличие на синцитиотрофобластни кл. елементи, смесен гермином, субependимна, интравентрикулна туморна инфилтрация. Канцерицидната ООД за цялата краниоспинална ос е в зависимост от възрастта на пациента. При висок риск от екстракраниално метастазиране, както и при метастатично заболяване след КСЛЛ се налага агресивна ПХТ.

- **Каква е лъчечувствителността на мозъчните и спинални смесени герминоми? Оптимизират ли се лечебните резултати чрез включване на отложено ЛЛ ?**

Неметастазиращото локално заболяване налага преценка за възможностите на оперативния метод. Агресивният локален и системен характер на смесените герминоми налага агресивна ПХТ. Лъчечувствителността на мозъчните и интраспиналните негерминомни неоплазии наподобява тази на интракраниалните и спинални PNET, т. е умерена лъчечувствителност към изразена лъчерезистентност. Това налага отложеното ЛЛ след 4 курса ПХТ с последващо рестадиране. Превенцията на високия риск от лептоменингеално и ликворно метастазиране налага краниоспинално ЛЛ (КСЛЛ) със свръхдозирание в туморното ложе. Големият по обем туморен остатък подобно на мозъчния супратенториален PNET налага реализиране на високи канцерицидни лъчеви дози/ свръхдозирание до ООД сум.60 Gy. При метастатично заболяване е показано КСЛЛ със свръхдозирание в първичния тумор до ООД- 54Gy.

- **Мястото на оптималното ЛЛ при операбилните медиастинални герминоми?**

При първичен медиастинален дисгермином се налага точна преценка за естеството на заболяването „гермином“ или „смесен гермином“ чрез серумните нива на специфичните туморни маркери  $\alpha$ FP и  $\beta$ HCG. Нормалното ниво на  $\alpha$ FP е характерно за всички чисти семиноми/ герминоми. При  $\beta$ HCG над 100 mg/ mL се касае за семином с наличие на несеминомни клетъчни елементи. Всяко повишаване на  $\alpha$ FP определя наличието на несеминомна клетъчна компонента. Медиастиналните негерминоми подлежат на палиативно ЛЛ.

Първичните „чисти“ медиастинални герминоми имат подобна на периферния PNET патохистогенеза. Касае е се за умерено изразена лъчечувствителност, налагаща консолидиращо ЛЛ.

Чрез биопсия се извършва патохистологичната туморна верификация. Без патохистологична диагноза на сигнификантен за семином медиастинален тумор, не трябва да се предприема операция!!!

По време на торакотомията с цел биопсия при малки по обем тумори, не инфилтриращи околните медиастинални структури е възможно извършване на радикална операция.

Липсва стандартен лечебен подход при средни по обем медиастинални семиноми. Метод на избор е радикалната операция, последвана от следоперативно медиастинално ЛЛ.

**1/ След радикална операция се препоръчва следоперативно ЛЛ до 40-45Gy. Извършването на максимално радикална операция е изключително трудно в богато лимфоснабдената медиастинална област!!! Следоперативният риск от лимфно и далечно метастазиране, предимно при гермином със синцитиотрофобластна кл. компонента е твърде висок. Тези факти определят необходимостта от задължително следоперативно ЛЛ. При комбиниране на ЛЛ с неoadювантна или адювантна ПХТ е достатъчно КМО да включва целия медиастином. Налага се ООД-50-55 Gy.**

**2/ Следоперативното ЛЛ до ООД-45Gy след нерадикална туморна резекция е задължително. Дискутабилно е КМО дали да включва целия медиастином или медиастинома с двустранните надключични и шийни ЛВ . При комбиниране на ЛЛ с неoadювантна или адювантна ПХТ се налага ЛЛ на целия медиастином с ООД над 55 Gy; за ШЛБ / двустранно надключично и шийно при No до ООД 40-50 Gy; при N1- над 50Gy .**

Налага ли се ЛЛ при локално авансирани иноперабилни медиастинални и/или ретроперитонеални герминоми /без далечно метастазиране- M0/ ?

При 80% от случаите не се препоръчва операция, поради наличие на големи туморни маси инфилтриращи големи венозни и артериални съдове. При преценените за иноперабилни медиастинални семиноми, се препоръчва комплексното лечение да започне с индукционна ПХТ. След 4 курса ПХТ се препоръчва отложено ЛЛ: самостоятелно или съчетано ЛХЛ. Дискутабилна е последващата ПХТ. При положителна хистологична верификация за туморна персистенция след проведени 4 курса ПХТ, медиастиналното ЛЛ до ООД 50-60Gy би подобрило ЛТК! По отношение на КМО не е ясно дали трябва да се облъчва само медиастинома или целия медиастином с надключичните и шийни ЛВ двустранно. Логично е ЛЛ да включва голям КМО ( при медиастинална локализация- вкл. надключичните и шийни ЛВ двустранно, а при ретроперитонеална -цял абдомен ).

**Самостоятелното ЛЛ при иноперабилните неметастатични медиастинални и/или ретроперитонеални герминоми изисква високи лъчеви дози до ООД 50-60Gy с КМО, включващ голям обем / при No до ООД 40-50 Gy; за N1- над 50Gy .**

## **VII. Изводи:**

### **1. Лъчечувствителност на примитивните герминативноклетъчни тумори**

1.1. Въз основа на сродна хистогенеза, доказана чрез имунохистохимични анализи при 61 от 118 болни с примитивни герминативноклетъчни неоплазми, се дефинират три подгрупи тумори с различна лъчечувствителност: А/ силно лъчечувствителни – тестикуларни семиноми и мозъчни дисгерминоми; Б/ умерено лъчерезистентни- яйчников дисгермином; мозъчен PNET, пара- и интраспинални PNET; периферен PNET С/ изразено лъчерезистентни- мозъчни, пара- и интраспинални смесени дисгерминоми, медиастинални и ретроперитонеални смесени дисгерминоми, мозъчни и периферни атипични терато-рабдоидни тумори.

1.2 Доказано е, че лъчечувствителността на ектопичните смесени герминативноклетъчни тумори е в пряка зависимост от хистогенезата и количеството на малигнизиралите ембрионални и неембрионални соматични клетки.

1.3 Определено е, че при преобладаване на ембрионалните ектодермални малигнизирани клетки лъчечувствителността на ектопичните смесени герминативноклетъчни тумори наподобява тази на периферните и мозъчни PNET.

1.4 Умерено изявената степен на лъчерезистентност на периферните и мозъчни PNET, както и на ектопичните мозъчни и периферни смесени негерминоми налага адювантно следоперативно ЛЛ или ЛЛ комбинирано с ПХТ.

1.5 При ектопичните ретроперитонеални и медиастинални негерминоми се налага адювантно следоперативно ЛЛ или отложено ЛЛ (самостоятелно или съчетано с ХТ) в зависимост от комбинацията на малигнените смесени клетъчни компоненти.

### **2. Лъчелечение при герминоми**

2.1 Чистите мозъчни герминоми с нисък риск от ликворно метастазирание подлежат на ЛЛ на ЦНС със свръхдозирание в тумора до ООД 50-55 Gy.

2.2 Мозъчни герминоми/дисгерминоми със синцитиотрофобластни клетъчни елементи подлежат на комплексно химио- и лъчелечение: 2 курса ПХТ + краниоспинално ЛЛ със свръхдозирание в тумора до 55 Gy+ 4к. ПХТ .

2.3 Първичните медиастинални и ретроперитонеални дисгерминоми изискват комплексно лечение. След радикална или нерадикална операция се налага медиастинално ЛЛ до 50-55 Gy. Иноперабилното нематастатично заболяване след 4 курса ПХТ налага отложено самостоятелно ЛЛ или едновременно лъчехимиолечение.

2.4 Овариалният дисгермином в 3-ти клиничен стадий подлежи на комплексно лечение, включващо операция, следоперативно целокооремно ЛЛ и ПХТ .

### **3. Лъчелечение при мозъчни, пара и интраспинални смесени герминоми**

3.1 Комплексното лечение (ПХТ и ЛЛ) оптимизира лечебните резултати при мозъчни, пара- и интраспинални смесени герминативноклетъчни тумори. ЛЛ е отложено след 4 курса ПХТ. При неметастатично заболяване се препоръчва локално ЛЛ до 54Gy, а при метастатично краниоспинално ЛЛ с туморно свръхдозирание до 54Gy.

### **4. Лъчелечението при мозъчни PNET**

4.1 Лечебната стратегия включва комплексно лечение- максимално радикална операция с последващи ЛЛ комбинирано с ПХТ – едновременно или последователно.

4.2 Неметастатичният мозъчен PNET налага 5 курса следоперативна ПХТ с отложено краниоспинално ЛЛ със свръхдозирание в тумора до 54-60Gy при конвенционално фракционирание и непосредствено след операцията при хиперфракционирание. ЛЛ се последва от адювантна ПХТ.

4.3 Метастатичният мозъчен PNET изисква 2 курса адювантна ПХТ и следоперативно хиперфракционирано краниоспинално ЛЛ .

4.4 Неметастатичният медулобластом изисква следоперативно конвенционално или хиперфракционирано краниоспинално ЛЛ, последвано от ПХТ. Свръхдозирането в туморното ложе е при конвенционално фракционирание до 54,6Gy и при хиперфракционирание до биологично еквивалентни 66-72 Gy .

4.5 Метастатичният медулобластом изисква отложено (след 4 курса ПХТ) хиперфракционирано КСЛЛ със сюрдозаж в туморното ложе до биологично еквивалентни 66-72Gy, последвано от ПХТ.

4.6 Децата < 3 год. възраст не подлежат на краниоспинално ЛЛ. Провежда се локално мозъчно ЛЛ.

4.7 Поради висок риск от късна лъчева токсичност, хиперфракционирано краниоспинално ЛЛ не се препоръчва при деца < 6 г. възраст.

### **5. Лъчелечението при периферни PNET**

5.1 За начални неметастазиращи тумори се предлага максимално възможна радикална операция, следоперативно ЛЛ с последваща ПХТ

5.2 За локално авансирани неметастазиращи тумори се предлагат 3-4 курса неoadювантна ПХТ, операция, последвана от ЛЛ + ПХТ.

5.3 Провежда се следоперативно конвенционално или хиперфракционирано ЛЛ до 50,4 Gy. Сумарната лъчевата доза зависи от възрастта на пациента и от остатъчната микроскопска или макроскопска туморна персистенция.

5.4 Консолидиращо конвенционално ЛЛ изисква канцерицидна обща огнищна доза 55,8 Gy, а хиперфракционираното до 60 Gy.

## VIII. ПРИНОСИ

### ОРИГИНАЛНИ:

1. Въз основа на сродна хистогенеза, доказана чрез имунохистохимични анализи при 61 от 118 болни с примитивни герминативноклетъчни неоплазми, се дефинират три подгрупи тумори с различна лъчечувствителност : А/ силно лъчечувствителни – тестикуларни семиноми и мозъчни дисгерминоми; Б/ умерено лъчезистентни- яйчников дисгермином; мозъчен PNET, пара- и интраспинални PNET; периферен PNET; С/Изразено лъчезистентни- мозъчни, пара- и интраспинални смесени дисгерминоми, медиастинални и ретроперитонеални смесени дисгерминоми, мозъчни и периферни атипични терато-рабдоидни тумори.
2. Доказва се, че лъчечувствителността на ектопичните смесени герминативноклетъчни тумори е в пряка зависимост от хистогенезата и количеството на малигнизиралите ембрионални и неембрионални соматични клетки.
3. Определено е, че при преобладаване на ембрионалните ектодермални малигнизирани клетки лъчечувствителността на ектопичните смесени герминативноклетъчни тумори наподобява тази на периферните и мозъчни PNET.

### МЕТОДИЧНИ, НАУЧНИ И ПРАКТИЧЕСКИ ПРИЛОЖИМИ:

1. За първи път се дефинират лъчелечебни алгоритми в комплексния терапевтичен подход при примитивните герминативноклетъчни тумори.
2. За първи път в България се представят алгоритми за комплексно лечение на примитивните герминативноклетъчни тумори.
3. За първи път се отчита значението на имунохистохимичния анализ за патохистологична верификация и диференциална диагноза на примитивните герминативноклетъчни тумори.






## IX. Публикации, свързани с научния труд:

### I. А Публикации у нас

1. Ц. Русева, **Л. Маринова**, И. Христозова, Др. Бобев. Нашият опит в лечението на злокачествените новообразувания на назофаринкса у децата. Рентгенология Радиология **1995** ; 2: 25-28.
2. **Л. Маринова**, Ц. Русева. Сарком на Ewing в детската и юношеска възраст. Рентгенология Радиология **1996**; 3 : 5-9.
3. Др. Бобев, Ив. Щърбанов, В. Михайлова, М. Каменова, **Л. Маринова**. Четири случая с редки първични локализации на унифокална форма на лангерхансова хистиоцитоза. Педиатрия **1996**;2:48-50.
4. Ц. Русева, **Л. Маринова**, И. Христозова, Т. Соколов. Лъчевата терапия в комплексното лечение на саркома на Ewing. Рентгенология Радиология **1997**; 1 : 32-35.
5. **Маринова Л**, Русева Ц., Христозова И, Бобев Др. , Щърбанов И., Переновска П. Профилактично облъчване на белите дробове при саркома на Ewing. Педиатрия; **1997**; 1: 12-13.
6. И. Христозова, **Маринова Л.**, Русева Ц., Бобев Др. , Щърбанов И. Клинични наблюдения при 6 деца с естезионевробластом. Педиатрия **1998**; 1: 15-17.
7. Л. Маринова, Й. Тодоров, И. Терзиев. Случай на метакронно протичащ рак на двете гърди и лъчево индуциран лейомиосарком. Рентгенология Радиология **2000**;1:42-44.
8. И Христозова, **Л. Маринова**, Р. Дребов, О. Бранков, П. Переновска. Характеристика на белодробните метастази при деца със солидни злокачествени тумори. Медицински преглед Детски болести XXXIV; **2003**; 4: 10-17.
9. И Христозова, **Маринова Л.**, Переновска П. Профилактично белодробно облъчване в комплексното лечение на деца с неметастазирал сарком на Ewing. Наука Пулмология; **2008**; 2: 58-60.
10. **Л. Маринова**, К. Йорданов, Н. Сапунджиев, Ив. Ценов- Първичен синоназален малигнен меланом- клиничен случай от нашата практика. Налага ли се адювантно следоперативно лечение? Международен бюлетин по ото- рино- ларингология ; **2010**; година VI ; 2: 15-19.

### I. Б Публикации в чужбина

11. **L. Marinova**, I Christosova, D. Bobev, I. Starbanov. Soft tissue metastatic disease in girl with Ewings sarcoma treated with combined chemoradiotherapy. J. BUON; 4, **1998**: 85-88.
12. I Christosova, O Brankov, **L. Marinova**. Second malignant neoplasms in children treated for primary solid tumors. J. BUON; **2000**; 5(3) : 345-348.
13. T. Hadjieva, **L. Marinova**, T. Ljubenov et al. Simultaneous chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy for advanced nasopharyngeal cancer improve 5-year survival. J BUON **2000**; 5 (4): 415-420. 
14. **L. Marinova**, I Christosova, I Koleva, Z Zachariev. Desmoid- type fibromatosis in childhood: report of 3 cases with review of the literature. J. BUON; **2003**; 8 (2) : 173-6. 
15. **L. Marinova**, I Christosova. Radiotherapy of craniopharyngioma in childhood; single institut experience. J. BUON; **2003**; 8 (1): 61-4.
16. O Brankov, I Christosova, **L. Marinova**. Long term survival in five rare cases with multiple primary neuroblastoma. J. BUON; **2006**; 11(3): 313-316. **Cit: 1**
17. A. Hinev, A. Angelov and **L. Marinova**. Malignant fibrous histiocytoma of the epididymis. Current Urology, **2008**; 2:208-210.

18.  **L. Marinova.** Retroperitoneal primitive neuroectodermal tumour (PNET). A case report and review of the literature. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy, **2009** Vol. 14(6): 221-224. **Cit: 2**
19. **Marinova, L.,** Yordanov, K., Sapundgiev, N. Primary mucosal sinonasal melanoma—Case report and review of the literature. The role of complex treatment-surgery and adjuvant radiotherapy. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy, **2011**; 16 (1), 40-43. **Cit: 1**

## II. Участия в национални и международни конгреси

1. Ц. Русева, **Л. Маринова**, И. Христозова, Др. Бобев. Нашият опит в лечението на злокачествените новообразувания на назофаринкса у децата. V-ти Национален конгрес по онкология. Онкология Приложение 30, **1993** Б 4.10 стр.71.
2. И. Христозова, Ц. Русева, Д. Бобев, **Л. Маринова**, И. Щърбанов. Клинични особености и лечение на естезионевробластома у децата. V-ти Национален конгрес по онкология. Онкология Приложение 30, **1993** Б 4.11 стр.71.
3. Ц. Русева, **Л. Маринова**, И. Христозова, Т. Соколов. Лъчевата терапия в комплексното лечение на саркома на Ewing. Осми национален конгрес по рентгенология, радиология и радиобиология Варна, 6-8 окт. **1995** Рентгенология и радиология Suppl.95-60 стр.
4. I. Christozova, Tz. Russeva, **L. Marinova**, Dr Bobev, I. Starbanov. Second malignant neoplasms among bugarian children. First Balkan Congress of Oncology; Juli 3-7 Athens, Greece; J. BUON **1996** ; Abstracts-23.
5. I. Christozova, **L. Marinova**, Dr Bobev, Tz. Russeva, I. Starbanov. Treatment results in Ewings sarcoma. SIOP XXVIII Meeting- Medical and Pediatric Oncology Vol.27 (4) **1996**; Abstracts 10 /p. 376.
6. I. Christozova, I. Starbanov, **L. Marinova**, Dr Bobev, D Konstantinov, Tz.Russeva. Treatment results in rhabdomyosarcoma. EMSOS **1997**; European Musculo-Skeletal Oncology Society Meeting- October 8-11 Munster, Germany. Acta Orthop Scand (Suppl 276) 1997; 68 № 51.
7. И. Христозова, Др. Бобев, Ц. Русева, **Л. Маринова**, И. Щърбанов. Лечебни резултати при деца със солидни злокачествени тумори. VIII Национален Конгрес на българските педиатри с международно участие. София- Баня 2-4 октомври **1997**. Републиканско научно дружество по педиатрия – Резюмета- стр.53.
8. M. Nacheva, G. Poptodorov, P. Trojanova, Y. Yordanov, **L. Marinova**. Clinical heterogeneity in NF1 patients. Kellenic Association of Medical Geneticists and Aristotle University of Thessaloniki. 3rd Balkan Meeting on Human Genetics. Greece August 26-30, **1998** Abstracts P.2.26, p73.
9. Ц. Русева, **Л. Маринова**, И. Христозова, Д. Бобев, И. Щърбанов. Лъчевата терапия в комплексното лечение на нефробластома. IX-ти конгрес на Българската асоциация по радиология. София 25-27 септ. **1998** Рентгенология и радиология Suppl. 98, стр.133.
10. A. Bassarova, A Popov, D Trifonov, **L Marinova**, J Gielecki. Comparative assessment of proliferative activity, oncoproteinexpression and NCAM in early breast cancer. Eurocellpath'98 Molecular and Quantitative Analysis of Early Neoplasia 2-7 may **1998**, Belfast, Northern Ireland.
11. И. Христозова, Др. Бобев, Ц. Русева, **Л. Маринова** Лечебни резултати и прогностични критерии при детските ембрионални тумори. 6-ти Национален Конгрес по Онкология с международно участие . София, 19-20 ноември, **1999**; Онкология 99 Резюмета ДЛК16 , стр. 33.
12. И. Христозова, О. Бранков, Р. Дребов, Др. Бобев, **Л. Маринова**, М. Панов, Т. Пенушлиев. Лечебни резултати при деца с ембрионални тумори. 1-ви Национален конгрес по детска хирургия. Пловдив 04-06. Ноември **2004г.** Резюмета- 5-та сесия.
13. Christozova, P. Perenovska and **L. Marinova**. Preventive radiotherapy of lungs in children with Ewing Sarcoma—37th Congress of the International Society of Pediatric Oncology

Vancouver, British Columbia, Canada. September 20-24, **2005**. Публикуван абстракт в Pediatric blood\ Cancer, Vol.45, Number4; 37th Congress of the International Society of Pediatric Oncology SIOP 2005- PM 002 -557.

14. И. Христозова, **Л. Маринова**, П. Переновска. Превантивна лъчетерапия на белите дробове при деца със сарком на Юинг. IX-та Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие. Слънчев бряг 23-25. май **2008** – доклад и постер.

15. **L. Marinova**, I. Christozova, I. Starbanov. Preventive lung radiotherapy in children with Ewing sarcoma. 29<sup>th</sup> Balkan Medical Week, Ecology, Man, Health. 28-30 September **2006**, Golden Sands, Varna, Bulgaria- P- 134.

16. И. Колева, Л. Гочева, **Л. Маринова** и др. Комплексно лечение на медулобластом при децата- Лечебни резултати и прогностични фактори. Рентгенология/Радиология- 13-ти конгрес на БАР, Банско 1-3 10 **2009** г. Резюме-та- 1-2-2 / стр.45.

### **Монография**

**1.Л. Маринова** Лъчелечение на солидните тумори в детската възраст. Петексон 2002.

**Благодаря на съпруга си, че през всичките тези години беше до мен. Благодаря на моите родители, че ме научиха да се боря. Посвещавам този труд на покойния ми баща.**

**PP. Всички теории на света са безполезни ако няма действие, положителна промяна и накрая- изцеление.**