

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (НЕФРОБЛАСТОМА И НЕЙРОБЛАСТОМА)

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2011

УДК 616-006.2-053.2 (075.8)
ББК 57.335.6 я73
Э54

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 17.02.2010 г., протокол № 6

А в т о р ы: д-р мед. наук О. Н. Романова; канд. мед. наук А. А. Зборовская; Д. В. Кочубинский; канд. мед. наук З. А. Станкевич; д-р мед. наук А. В. Сукало

Р е ц е н з е н т ы: зав. онкогематологическим отделением для детей старшего возраста Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии д-р мед. наук, доц. Н. Е. Конопля; врач-онколог Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии канд. мед. наук Л. П. Киселев

Эмбриональные опухоли в детском возрасте (нефробластома и нейробластома) : учеб.-метод. пособие / О. Н. Романова [и др.]. – Минск : БГМУ, 2011. – 36 с.

ISBN 978-985-528-327-1.

Отражены современные представления об этиопатогенезе, распространенности, клинике, подходах к диагностике и лечению эмбриональных опухолей у детей.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического факультета.

УДК 616-006.2-053.2 (075.8)
ББК 57.335.6 я73

ISBN 978-985-528-327-1

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2011

Введение

У детей онкологические заболевания имеют свои особенности. К примеру, известно, что в детском возрасте они встречаются чрезвычайно редко: примерно в 1–2 случаях на 10 000 детей, в то время как у взрослых этот показатель в десятки раз выше. Примерно треть злокачественных новообразований у детей составляют лейкемии или лейкозы.

Если у взрослых 90 % опухолей связано с воздействием внешних факторов, то у детей несколько большее значение имеют генетические факторы. В настоящее время известно около 20 наследственных заболеваний с высоким риском развития злокачественных новообразований. Например, резко увеличивают риск развития лейкемии болезни Фанкони, Брутона, атаксия-телеангиэктазия, нейрофиброматоз, синдромы Вискотта–Олдрича, Блума, Костманна, Дауна и Кляйнфельтера.

Из факторов окружающей среды наиболее значимыми являются: солнечная радиация (избыток ультрафиолета), ионизирующие излучения (медицинское облучение, облучение радоном помещений, облучение вследствие Чернобыльской аварии), курение (в том числе пассивное), химические агенты (канцерогены, содержащиеся в воде, пище, воздухе), неправильное питание (копченые и жареные продукты, отсутствие должного количества клетчатки, витаминов, микроэлементов), медикаменты, цитостатики, применяемые для лечения онкологических заболеваний. Увеличивают риск развития опухолей иммунодепрессанты, применяемые после трансплантации органов, и вирусные инфекции.

Сегодня существует большое количество работ, доказывающих роль вирусов в развитии многих опухолей, наиболее известными являются: вирусы Эпштейна–Барр, простого герпеса, гепатита В.

В зависимости от возраста и типа выделяют три большие группы опухолей, встречающихся у детей [8]:

- эмбриональные опухоли;
- ювенильные опухоли;
- опухоли взрослого типа.

Эмбриональные опухоли возникают вследствие перерождения или ошибочного развития зародышевых клеток, что ведет к активному размножению этих клеток, гистологически сходных с тканями эмбриона или плода. К эмбриональным опухолям относятся: периферическая нейроэктодермальная опухоль (ПНЕО, опухоль из нейроэктодермы), гепатобластома, герминогенная опухоль, медуллобластома, нейробластома, нефробластома, рабдомиосаркома, ретинобластома.

Ювенильные опухоли возникают в детском и юношеском возрасте вследствие малигнизации зрелых тканей. К таким опухолям относятся:

астроцитомы, лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы, остеогенная саркома, синовиальноклеточная карцинома.

Опухоли взрослого типа у детей встречаются редко. К ним относятся: гепатоцеллюлярная карцинома, назофарингиальная карцинома, светлоклеточный рак кожи, шваннома и некоторые другие.

Нефробластома

Нефробластома — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных эмбриональных опухолей у детей. Известно 53 синонима названия данного вида новообразования, но наиболее принятыми являются «нефробластома» и «опухоль Вильмса».

Распространенность

Нефробластома с точки зрения эмбриогенеза представляет собой солидную злокачественную опухоль, состоящую из производных нефрогенной ткани на различных степенях дифференцировки. В структуре злокачественных опухолей у детей нефробластома занимает четвертое место, уступая гемобластомам, новообразованиям ЦНС и саркомам мягких тканей. Опухоль Вильмса составляет около 6 % всех злокачественных опухолей у детей. Ежегодно в США регистрируется 9 новых случаев заболевания на 1 000 000 детского населения. По данным детского канцер-субрегистра Республики Беларусь, нефробластома составляет 5 % от всех злокачественных опухолей у детей, и в год регистрируется 8–9 новых случаев на 1 000 000 детского населения. У 78 % детей опухоль диагностируется в возрасте 1–5 лет, и пик заболеваемости приходится на 3–4-й год. У взрослых нефробластомы встречаются редко. Нефробластома возникает одинаково часто как у мальчиков, так и у девочек [1–4].

Генетика

По классической модели исследования рака, предложенной А. Knudson в 1971 г., нефробластома является одним из лучших примеров, подтверждающих гипотезу двухступенчатого канцерогенеза. Согласно этой модели, начальные изменения (первая мутация в гене) происходят в половой клетке, которая наследуется из поколения в поколение. Все клетки организма несут эту мутацию. Мутация альтернативного гена в гомологичной хромосоме уже соматической клетки ткани-мишени носителя обеспечивает переход гена из гетерозиготного состояния в гомозиготное. Данное положение является важной причиной злокачественной трансформации клетки. Общепринято, что потеря геном гетерозиготности, т. е. переход его в гомозиготное состояние, приводит к полной активации тканеспецифического опухолевого гена-супрессора, что является началом

инициации злокачественного процесса. При спорадических наследственных формах нефробластомы обе мутации происходят только в соматической клетке.

Опухоль Вильмса встречается как идиопатический тип, имеющий наследственную и ненаследственную природу, и как компонент наследственных синдромов. Наследственно детерминированный вариант опухоли Вильмса имеет примерно $\frac{1}{3}$ часть детей (38 %). Семейные случаи нефробластомы встречаются довольно редко и составляют, по данным разных авторов, от 1 до 3 % [8].

Нефробластома обычно развивается на фоне общего благополучия, т. е. у «здоровых» детей, однако в 10 % случаев она поражает лиц с распознанными пороками развития. Врожденные аномалии выявляются в 12–15 % случаев опухоли Вильмса. Наиболее часто диагностируются следующие из них: аниридия (отсутствие радужки), гемигипертрофия, синдром Беквита–Видемана, аномалия мочеполового тракта, в том числе WARG-синдром (опухоль Вильмса, аниридия, пороки развития мочеполового тракта и умственные нарушения) и синдром Дэниса–Дрэша (опухоль Вильмса, нефропатия и аномалия наружных половых органов). Частота врожденных аномалий у больных с опухолью Вильмса следующая:

- аномалии мочеполовой системы: подковообразная почка, дисплазия почек, кисты почек, гипоспадия, крипторхизм, удвоение собирательной системы почек — 4,4 %;
- врожденная аниридия — 1,1 %;
- врожденная гемигипертрофия — 2,9 %;
- аномалии скелетно-мышечной системы: косолапость, слияние ребер, врожденное отсутствие дистальных отделов конечностей (дистальная фокомелия), дислокация головки бедренной кости — 2,9 %;
- гамартомы: гемангиомы, родимые пятна, множественные невусы, пятна цвета кофе с молоком — 7,9 %.

Изучение генетических синдромов представляет особый интерес для клиницистов, занимающихся онкопедиатрией, и позволяет формировать группы риска. Механизм канцерогенеза нефробластомы интенсивно изучается при нескольких наследственных синдромах, предрасполагающих к развитию этой опухоли: WARG, Дэниса–Дрэша, Беквита–Видемана.

У одного ребенка из 70 детей с нефробластомой выявляется аниридия. По данным литературы, у детей с несемейными формами аниридии имеется 33%-ная вероятность развития опухоли Вильмса. К аномалиям, ассоциированным с синдромом несемейной двухсторонней аниридии и опухоли Вильмса, выявленным в группе из 28 больных (средний возраст 1 год 10 месяцев), относятся:

- аномалии глаз: катаракта, глаукома — 78 %;

- поражение центральной нервной системы: умственная отсталость, микроцефалия, черепно-лицевой дисморфизм — 71 %;
- аномалии наружного уха: деформация ушной раковины — 35 %;
- отставание в росте — 28 %;
- аномалии репродуктивной системы: крипторхизм — 28 %;
- аномалии мочеполового тракта: гипоспадия, подковообразная почка — 21 %.

Аниридия в сочетании с опухолью Вильмса, как правило, полная и двусторонняя, заболевание сопровождается хромосомными делециями короткого плеча 11-й хромосомы (del 11p13). Было установлено, что делеция при этом синдроме представляет собой определенное число тесно сцепленных генов, включающих ген аниридии Pax 6 и ген-супрессор опухоли Вильмса WN1. В настоящее время доказано, что если мутация полного аллеля Pax 6 приводит к аниридии, то мутация одного аллеля гена-супрессора WN1 может приводить к дефектам мочеполовой системы.

Наблюдается четкая связь между гемигипертрофией, синдромом Беквита–Видемана и опухолью Вильмса. Врожденная гемигипертрофия часто сочетается с другими заболеваниями: опухолями коры надпочечников, опухолями печени, гамартомами, нейрофиброматозом и синдромом Сильвера.

Синдром Беквита–Видемана характеризуется гиперпластической висцеромегалией плода, в том числе увеличением почек, коры надпочечников, поджелудочной железы, половых желез и печени. Другими симптомами данного синдрома являются микрогlossия, дефекты передней брюшной стенки (омфалоцеле, пупочная грыжа, диастаз прямых мышц живота), гемигипертрофия, вдавленные и складчатые ушные раковины, микроцефалия, умственная отсталость, гипогликемия и постнатальный соматический гигантизм. При изучении этиологии этого синдрома были выявлены его спорадические и наследственные формы. Молекулярные исследования обнаружили в семейных и спорадических формах синдрома Беквита–Видемана потерю гетерозиготности в одном и том же новом не зависящем от WN1 локусе хромосомы 11p15. Эти данные позволили предположить, что в этом регионе генома человека может быть ген-супрессор нефробластомы WN2.

У детей синдром Беквита–Видемана ассоциирован с повышенной частотой следующих эмбриональных опухолей: опухолью Вильмса, нефробластомой, рабдомиосаркомой, злокачественными опухолями надпочечников и гепатобластомой. В связи с этим дети с синдромом Беквита–Видемана должны проходить УЗИ брюшной полости для исключения опухоли Вильмса каждые 3 месяца до достижения пятилетнего возраста, а затем ежегодно до окончания роста. С такой же частотой необходимо оп-

ределять уровень альфа-фетопротеина в связи с возможностью ассоциации с гепатобластомой, хотя это наблюдается крайне редко.

Особое значение для урологов, педиатров и детских онкологов имеет связь между нефробластомой и пороками развития мочеполовой системы, такими как гипоспадия, крипторхизм, сращение почек. Мочеполовые аномалии обнаруживались приблизительно у 4,5–7,7 % пациентов с унилатеральной опухолью Вильмса и до 13,4 % — с билатеральной патологией [7].

Синдром Дэниса–Дрэша характеризуется интерсексуальным развитием половых органов, врожденной нефропатией и развитием нефробластом. У лиц женского пола с синдромом Дэниса–Дрэша в большинстве случаев наружные половые органы нормальны. Однако отмечаются аномалии внутренних половых органов. В настоящее время гену-супрессору *WN1* отводят важную роль в формировании этого синдрома. Выявлена точечная мутация гена *WN1* (экзон 8 и 9). Однако потеря гетерозиготности в хромосомном регионе 11p13 была обнаружена, по данным различных авторов, только в 30 % опухолей, что указывает на более сложный механизм развития нефробластомы.

Опухоль Вильмса может быть связана по своему происхождению также и с другими генетическими синдромами: гемигипертрофией (при которой чаще встречаются билатеральные нефробластомы), Ли–Фраумени (*Li–Fraumeni*, для которого характерно аутосомно-доминантное наследование опухолей мозга, сарком мягких тканей, лимфом и эмбриональных опухолей), Нунан и Сильвера–Рассера (когда нефробластома может возникнуть на фоне врожденного поликистоза почек).

Наиболее изучен опухолевый супрессор — ген *p53* — был рассмотрен в свете этиологии нефробластомы. В проведенных исследованиях данный ген мутировал менее чем в 10 % случаев при опухоли Вильмса. Важным является то, что нефробластома с мутацией гена *p53* является частью общего гистопатологического фенотипа. Большинство опухолей Вильмса с мутацией гена *p53* представлено анаплазированными гистологическими формами. Следовательно, при них имеется худший прогноз выживаемости, чем при нефробластомах, имеющих прогностически благоприятные морфологические варианты [6].

Таким образом, у детей, больных нефробластомой, нередко встречаются врожденные пороки развития, из которых наиболее частыми являются аномалии развития мочеполового тракта, скелета и глаз. Установлено, что этиологически и генетически опухоль Вильмса гетерогенна, а 11-я хромосома является «горячей» точкой в ее канцерогенезе. В совокупности указанные синдромы предрасполагают к возникновению большей части наследственно детерминированных нефробластом.

Эмбриология

Хотя нефробластома была подробно описана уже в 1899 г., до настоящего времени ее гистогенез остается не выясненным до конца. По мнению большинства авторов, опухоль Вильмса развивается из метанефрогенной мезодермы. Нефробластома разнообразна, но в ней всегда обнаруживаются клетки двух типов: эпителиальные и соединительнотканые. Критерием опухоли Вильмса является обязательное присутствие недифференцированной опухолевой ткани или нефрогенных структур на разных уровнях развития. Нефробластома возникает из примитивной бластемы и характеризуется гистологическим разнообразием. Классическая опухоль Вильмса состоит из бластемы с диспластическими (эпителиальными) трабекулами, поддерживающей мезенхимы или стромы. Существование эпителиальных, бластемных и стромальных клеток дало основание для появления термина «трехфазная нефробластома», который используется при характеристике классической опухоли Вильмса. Каждый из клеточных типов может проявлять спектр дифференциации, в общих чертах повторяющий различные стадии почечного эмбриогенеза. Соотношение клеток различных типов в разных опухолях может сильно отличаться. Некоторые из опухолей могут быть двухфазными или даже мноморфными. Светлоклеточная саркома почек и рабдоидная опухоль почек не являются вариантами нефробластомы. Эпителиальные и соединительнотканые элементы могут встречаться в различных сочетаниях, иметь разную степень дифференцировки или даже быть настолько недифференцированными, что порой трудно определить их гистогенез. Кроме основных клеток, в опухоли всегда представлена в неодинаковой степени фиброзная строма с большим количеством мелких сосудов типа капилляров и более крупных артериальных стволов. Иногда наблюдается выраженный ангиоматоз. Около 30 % составляют гладкие и поперечные мышечные волокна, хрящевая ткань, кость, нервные стволы и т. д. Часто встречаются очаги кровоизлияния и некроза, жировая ткань [3].

Более благоприятное течение опухоли Вильмса у детей до года. Относительно лучшие результаты лечения, безусловно, связаны с особенностями морфологии нефробластомы у детей этого возраста.

Наличие анаплазии — единственный показатель неблагоприятного гистологического строения опухоли Вильмса.

Критерии анаплазии

Анаплазия означает наличие в опухоли клеток с гигантскими полиплоидными ядрами. Она распознается по следующим признакам:

– большому диаметру клеток с ядрами, по крайней мере, в три раза большему, чем у прилегающих клеток, и высокому содержанию хроматина;

– наличие мультиполярных или обратно распознаваемых полиплоидных митотических признаков.

Необходимо, чтобы оба признака имелись в одном образце.

Гистологический тип нефробластомы не в меньшей степени, чем ее стадия, определяет тактику лечения и прогноз заболевания. Морфологическая классификация должна учитывать гистогенез, степень дифференцировки и ее направление.

Клиника (признаки и симптомы)

К первичным признакам и симптомам опухоли Вильмса относятся:

- пальпируемая опухоль брюшной полости — 60 %;
- повышение артериального давления — 25 %;
- гематурия — 15 %;
- запоры — 4 %;
- снижение веса — 4 %;
- инфекции мочевыводящих путей — 3 %;
- диарея — 3 %;
- наличие травмы в анамнезе — 3 %;
- другие признаки/симптомы: тошнота, рвота, боль в животе, паховая грыжа, сердечная недостаточность, острый живот, плевральный выпот, полицитемия, гидроцефалия — 8 %.

Из всех перечисленных признаков наиболее частым является наличие опухолевых масс в брюшной полости. Пальпация позволяет обнаружить опухоль если не в ранней стадии, то хотя бы до появления выраженной клинической картины. Размеры, форма и подвижность опухоли существенно различаются в зависимости от распространенности на прилежащие органы и ткани и их вовлеченности. В большинстве случаев опухоль округлая, имеет четкие края и напоминает увеличенную селезенку, в ряде случаев она крупная, дольчатая, неправильных очертаний. Расположение опухоли также разнообразное, чаще она локализуется в верхних отделах, в подреберье. При значительных размерах нефробластома может занимать половину и более живота, спускаясь даже в полость малого таза, резко изменяя конфигурацию живота и нижнего отдела грудной клетки.

Обычно наличие нефробластомы в виде объемной патологической массы, пальпируемой и/или визуализируемой в брюшной полости, является единственным серьезным проявлением заболевания у ребенка. В противоположность раку почки у взрослого, нефробластома может достигать больших размеров, существенно не влияя на самочувствие ребенка. Опухоль может также инфильтрировать органы и ткани забрюшинной и брюшной областей, иногда вызывать клинику острого живота.

18 % детей предъявляют жалобы на боли в животе, особенно при кровотечении в опухоль вследствие травмы. Боль различной интенсивно-

сти нередко является первой причиной, заставляющей родителей ребенка обратиться к врачу. Гематурия в виде макрогематурии встречается достаточно редко, но при микроскопических методах исследования выявляется у четверти больных. Повышение артериального давления отмечается примерно у 25 % пациентов с опухолью Вильмса, причиной которого служит выработка опухолевыми клетками ренина или реже компрессия почечных сосудов. Полицитемия возникает редко, как правило, выявляется у мальчиков в более старшем возрасте, а также при низкой клинической стадии опухоли. Все дети с необъяснимой полицитемией должны быть обследованы на наличие опухоли Вильмса. Уровень эритропоэтина обычно повышен, но может быть и нормальным. У больных с нефробластомой могут иметь место кровотечения, которые связаны с развитием приобретенной болезни фон Виллебранда, и лабораторно их можно диагностировать, определяя снижение уровня антигена фактора фон Виллебранда, увеличение времени кровотечения по Дьюку, Айви и снижение активности фактора VIII и ристоцетина фактора VIII.

Общеклинические проявления злокачественной опухоли у детей, такие как вялость, снижение аппетита, субфебрилитет, похудение, нарушение сна и поведения ребенка, могут быть выявлены при тщательном сборе анамнеза за 1–3 месяца до появления пальпируемой опухоли в животе. Но они не являются специфическими для злокачественного новообразования, т. к. часто наблюдаются при многих других острых и хронических заболеваниях. Однако перечисленные проявления опухоли должны быть включены в перечень нозологических единиц для дифференциальной диагностики злокачественного процесса у детей.

У 8 % больных острые хирургические осложнения со стороны брюшной полости связаны с разрывом первичной опухоли. При этом в клинической картине разрыва нефробластомы следует различать продромальный и острый периоды.

Симптомокомплекс продромального периода состоит в том, что на фоне относительного благополучия у ребенка появляются несильные, но постоянно нарастающие по интенсивности и частоте боли в животе. Вначале они локализуются на стороне опухоли, затем распространяются, захватывая большую часть живота. В период между приступами ребенок себя чувствует так же, как до появления этого симптомокомплекса, живот мягкий, умеренно болезненный лишь в области опухоли. Нередко в продромальный период начинается макрогематурия, быстрое увеличение опухоли в размерах, связанное с внутриопухолевыми кровоизлияниями. В анализах крови существенной патологии со стороны гемоглобина и эритроцитов в динамике не отмечается.

Период острого разрыва опухоли довольно типичен, и при очередном сильном и продолжительном приступе болей в животе состояние ребенка

резко ухудшается. Боли становятся постоянными. Развиваются признаки перитонеального шока (резкая бледность, падение артериального давления), появляются и нарастают перитонеальные симптомы. Если первый симптомокомплекс обусловлен подкапсульным распадом, кровоизлияниями или кровотечением в опухоль, то причиной второго является кровотечение и выхождение опухолевого детрита в забрюшинное пространство и брюшную полость.

В настоящее время большинство больных с нефробластомами поступают в онкологические отделения с локализованными стадиями. Однако запущенные случаи при данной опухоли имеют место. Такие симптомы, как варикоцеле, гепатомегалия, тромбозы нижней полой вены и камер сердца, инфильтрация венозных и артериальных стволов, наблюдаются в 10 % случаев по данным литературы [8].

Диагностика

Методы обследования для диагностики опухоли Вильмса включают:

1. Анамнез: наличие злокачественных, доброкачественных опухолей, врожденных пороков развития мочеполовой системы у членов семьи.

2. Осмотр пациента: наличие врожденных аномалий (аниридии, гемигипертрофии, аномалий строения мочеполовой системы), повышение артериального давления, увеличение печени (рис. 1).

3. Клинический анализ крови: наличие или отсутствие полицитемии.

4. Анализ мочи.

5. Биохимическое исследование: мочевины, креатинина, мочевого кислоты, глютамат-оксалацетат-трансаминаза, глютамат-пируват-трансаминаза, ЛДГ, ЩФ.

6. Коагулограмма: ПВ, АПТВ, ФА, время кровотечения (если увеличено, то определяется уровень фактора VIII, антиген фактора фон Виллебранда, активность ристоцетина кофактора VIII).

7. Исследование функции сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, УЗИ).

8. УЗИ брюшной полости (рис. 2).

9. КТ брюшной полости. Особое внимание уделяется: функционированию второй почки, признакам двустороннего поражения почек, поражения опухолью кровеносных сосудов, поражения лимфатических узлов, печени (рис. 3, 4).

10. КТ грудной клетки. Помогает в обнаружении метастазов, которые могут быть скрыты ребрами, диафрагмой или сердцем, по причине чего не выявляются при рентгенографии.

11. Сцинтиграфия костей (только в случае светлоклеточной саркомы — опухоли почек, дающей метастазы в кости).

12. МРТ или КТ головного мозга (только в случае рабдоидных опухолей, которые часто сопровождаются опухолями ЦНС и светлоклеточной саркомой почек, дающей метастазы в головной мозг).

13. Хромосомный анализ мазка периферической крови (в случае врожденных аномалий, таких как аниридия, синдром Беквита–Видемана и гемигипертрофии).

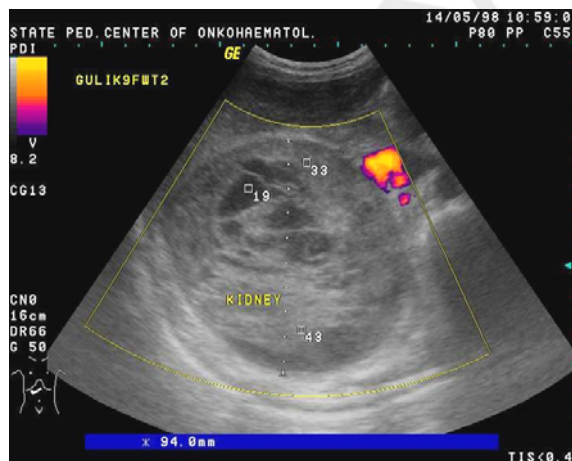


Рис. 1. Вид больного с опухолью Вильмса Рис. 2. УЗИ-картина при опухоли Вильмса

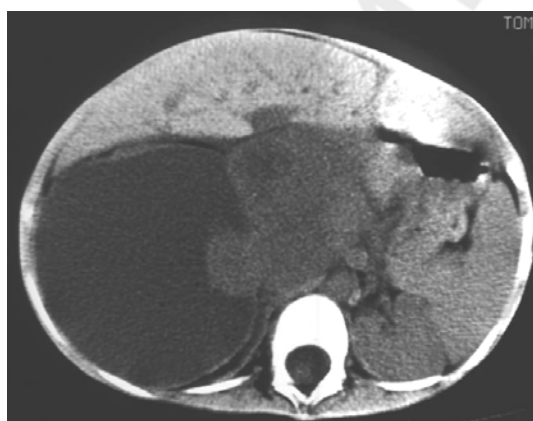


Рис. 3. КТ кистозно-солидной нефробластомы справа со смещением аорты

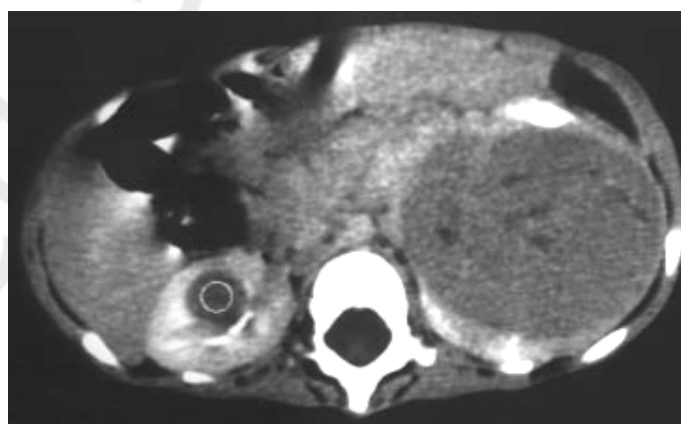


Рис. 4. КТ билатеральной нефробластомы солидного строения с некротическими участками. Контрастное вещество в компримированной чашечке

У пациента с опухолью Вильмса до операции необходимо узнать о наличии:

- функционирующей почки на другой стороне;
- метастазов в легких;
- тромбов в нижней полой вене.

Стадирование

Из всех предложенных классификаций по стадированию нефробластом наибольшее распространение получила классификация, предложенная G. D. Angio в 1972 г. С небольшими изменениями она принята Международной ассоциацией детских онкологов (SIOP) и Национальным комитетом по изучению нефробластомы (NWTS).

I стадия: опухоль ограничена одной почкой и полностью удалена (pT1). Разрыва опухоли до и во время операции не было, как и биопсии (за исключением тонкоигольной пункции). При гистологическом исследовании капсула или псевдокапсула опухоли интактны. Поражение лоханки также относится к I стадии.

II стадия: опухоль распространяется за пределы почки, полное удаление возможно (pT2). Это местное распространение опухоли, в частности:

- проращение опухоли в околопочечную и окололоханочную клетчатку;
- поражение лимфоузлов ворот почки и/или периаортальных лимфоузлов на уровне почечной артерии. Некротизированные и ксантоматозно-измененные лимфоузлы должны быть расценены как пораженные (II+);
- инвазия сосудов или наличие опухолевого тромба за пределами пораженной почки;
- инвазия мочеточника.

III стадия: неполное удаление опухоли без отдаленных гематогенных метастазов (pT3). Эта стадия устанавливается в следующих случаях:

- предоперационная биопсия опухоли (за исключением тонкоигольной пункции);
- разрыв опухоли до или после операции;
- перитонеальные метастазы;
- поражение лимфоузлов выше или ниже уровня начала почечных артерий;
- неполное удаление опухоли (остается часть пораженной ткани, например инфильтрированная стенка нижней полой вены или опухолевый тромб в ней).

IV стадия: опухоли с отдаленными метастазами (легкие, печень, кости, мозг).

V стадия: билатеральные опухоли.

Международная классификация по системе TNM, предложенная в 1980 г., учитывает клиническую и радиологическую информацию, а также данные операции и гистологического исследования, указывающие на отсутствие или наличие поражения лимфатических узлов [4, 8]:

T0: нет признаков первичной опухоли;

T1: нет увеличения почки, урография свидетельствует о минимальном изменении чашечек;

T2: почка увеличена, подвижная, на урограмме видна большая деформация одной или двух чашечек или смещение мочеточника;

T3: почка увеличена, подвижность ограничена без полной фиксации или имеются признаки сдавливания сосудов, например варикоцеле;

T4: почка увеличена и полностью неподвижна;

Nx: невозможно оценить состояние регионарных лимфатических узлов;

N0: нет признаков поражения регионарных лимфатических узлов;

N1: регионарные лимфатические узлы поражены;

M0: нет признаков отдаленных метастазов;

M1: имеются отдаленные метастазы.

При этом классификация TNM предлагает дополнительные категории Р для более точной группировки случаев, когда имеются данные гистологического исследования. Для нефробластомы гистопатологическая категория Р следующая:

R1: опухоль, инфильтрирующая только паренхиму почки;

R2: опухоль, распространяющаяся за пределы почки, но не инфильтрирующая интратренальные или экстраренальные вены и/или лимфатические сосуды;

R3: опухоль, инфильтрирующая интратренальные или экстраренальные вены или лимфатические сосуды.

Номенклатура опухолей почек у детей следующая:

I. Опухоли с низкой степенью злокачественности (благоприятные):

- кистозная, частично дифференцированная нефробластома;
- нефробластома с фиброаденоматозноподобными структурами;
- нефробластома с высокодифференцированным эпителиальным типом;

типом;

- мезобластическая нефрома.

II. Опухоли со средней степенью злокачественности (стандартные):

- нефробластома с плохо дифференцированным эпителиальным типом;
- нефробластома с регулярной или нерегулярной бластемой;
- нефробластома с преобладанием стромы (включая фетальный рабдомиоматозный тип).

III. Опухоли с высокой степенью злокачественности (неблагоприятные):

- нефробластома с анаплазией;

- нефробластома с саркоматозной стромой;
- светлоклеточная саркома.

IV. Неклассифицируемые нефробластомы:

- нефробластома, при которой некоторые характеристики сохранены;
- полностью некротизированная нефробластома.

V. Другие злокачественные опухоли:

- почечно-клеточный рак;
- рабдоидная опухоль;
- злокачественная лимфома.

Принципы лечения

В настоящее время общепринятая комплексная программа лечения детей, больных нефробластомой, включает в себя хирургическое, химиотерапевтическое лечение и лучевую терапию. Существует два подхода в лечении нефробластомы:

1. Лечебная тактика NWTS (кооперированное клиническое исследование, проводимое, в основном, в США и Канаде с 1969 г.) состоит в том, что лечение начинается с нефрэктомии, и после установления гистологического типа опухоли (благоприятный или неблагоприятный) выбирается схема лечения различной интенсивности с применением винкристина, дактиномицина и адриамицина с лучевой терапией или без нее. Лечение длится 66 недель (NWTS-3).

2. Лечебная тактика SIOP (кооперированное клиническое исследование, проводимое, в основном, в Европе с 1971 г.) дает преимущества на проведение предоперационной химиотерапии.

С 1993 г. в рамках SIOP проводятся новые лечебные схемы, исходя из полученных данных за прошлые годы. Продолжительность лечения, его интенсивность, а также использование лучевой терапии зависит от стадии и гистологического типа опухоли (SIOP выделяет благоприятный, стандартный и неблагоприятный типы).

Основные принципы хирургического лечения. Хирургическое лечение выполняется квалифицированной хирургической бригадой в специализированных центрах.

Адекватным хирургическим доступом остается поперечный трансабдоминальный разрез с пересечением ипсилатеральной прямой мышцы живота с тех пор, как Gross в 1953 г. опубликовал серию работ по нефрэктомии в детской онкологической практике. Редко прибегают к торакоабдоминальному доступу, если большая опухоль исходит из верхнего полюса почки или имеются ипсилатеральные метастазы в легких. Такой доступ позволяет одновременно выполнить и нефрэктомия, и метастазэктомия. После лапаротомии тщательная ревизия органов брюшной полости и забрюшинного пространства обязательна. Особое внимание следует обра-

тить на состояние контрлатеральной почки (пальпация ее передней и задней поверхности). Мобилизация восходящего или нисходящего отделов толстого кишечника должна выполняться осторожно, без нарушения кровоснабжения кишки. Рекомендуется раздельная перевязка сначала почечной артерии, затем вены. Если опухоль является обширной и не удастся сохранить орган, пораженная почка должна быть удалена с периренальной фасцией и клетчаткой (рис. 5, 6). Всячески следует избегать разрыва опухоли. В случаях поражения верхнего полюса почки часто надпочечник включается в блок удаляемых тканей. Мочеточник пересекается на уровне мочевого пузыря. Опухолевые тромбы нижней поллой вены наблюдаются до 6 % случаев, и в 50 % они протекают бессимптомно.



Рис. 5. Опухоль Вильмса при проведении оперативного вмешательства

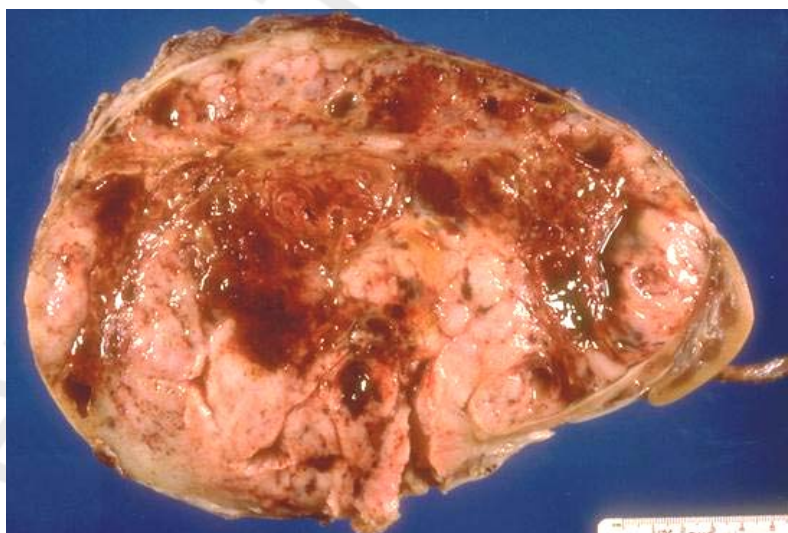


Рис. 6. Макропрепарат опухоли Вильмса

Дооперационное УЗИ обычно идентифицирует следующие типы тромба в нижней полой вене:

- нефиксированные (свободно флотирующие) тромбы (удаляют после кавотомии);
- фиксированные со стенкой вены (удаляют с помощью специальных балонных катетеров Fogarty);
- инфильтрирующие стенки вены (необходима резекция вены);
- опухолевые тромбы, достигающие правого предсердия (необходима операция в кардиохирургической клинике).

Радикальная лимфаденоэктомия не улучшает результата лечения. Однако все подозрительные лимфоузлы на уровне почечной артерии, ворот почки (регионарные), а также выше и ниже этого уровня (экстрарегионарные) должны быть удалены.

Роль лучевой терапии в лечении нефробластомы. Еще пионерами лучевой терапии было отмечено, что нефробластома — радиочувствительная опухоль. В первом SIOP-исследовании лучевая терапия применялась в предоперационном периоде. Это в значительной степени создавало благоприятные условия для выполнения нефрэктомии, при этом число разрывов опухоли заметно уменьшалось. В дальнейшем предоперационная лучевая терапия была заменена предоперационной химиотерапией. В настоящее время лучевая терапия применяется в послеоперационном периоде при стадиях II, III, IV, V. Суммарная очаговая доза зависит от стадии, гистопатологии, а также возраста.

При стадиях II и III доза на зону бывшего расположения опухоли составляет 15 Гр в режиме обычного фракционирования (по 1,5–2 Гр). Парааортальная зона или другие места в случаях сомнительной радикальности операции дополнительно облучаются ограниченным полем еще 10–15 Гр, если опухоль не относится к неблагоприятной. Последняя требует дополнительно еще 5–10 Гр. В случаях интраперитонеального разрыва опухоли вся брюшная полость облучается до 20 Гр (экранизация здоровой почки после 12 Гр). Лучевое лечение следует начать в течение 10 дней после операции.

Легкие облучаются до 15 Гр (по 1,5 Гр). Отдельные участки легких могут быть дополнительно облучены 5–10 Гр (на зону остаточной опухоли).

Роль химиотерапии в лечении нефробластомы. Нефробластома — это первая солидная опухоль у детей, которая оказалась чувствительной к системной химиотерапии (в частности, дактиномицину). Первым использовал дактиномицин для адьювантного лечения при нефробластоме Farber и его коллеги в 60-е гг. Затем стал широко применяться еще один активный противоопухолевый препарат — винкристин. Позже была доказана эффективность адриамина при нефробластоме. Последние годы

также используется ифосфамид, карбоплатин и VP-16. Химиотерапия при нефробластоме значительно улучшила результаты лечения.

Современные лечебные схемы позволяют получить хорошие результаты практически во всех странах мира. В целом, общая пятилетняя выживаемость составляет 80–90 %. По данным РНПЦ детской онкологии и гематологии, этот показатель в 2001–2006 гг. был равен 88,7 %.

Нейробластома

Нейробластома — один из видов злокачественных опухолей, возникающих из приморбидных клеток нервного гребешка, из которых в норме образуется мозговой слой надпочечников и симпатические ганглии. Встречается обычно у младенцев, детей до 10 лет и очень редко — у детей старше этого возраста.

Одна треть нейробластом развивается в надпочечниках, другая треть — в брюшной полости по ходу нервных стволов вдоль позвоночника и остальные — в грудной полости и на шее. Некоторые нейробластомы возникают из спинного мозга. Иногда в связи с широким распространением опухоли на момент диагностики трудно установить точное место, откуда возникла опухоль [3].

Не все опухоли нервной системы относятся к злокачественным новообразованиям. Ганглионеврома — пример доброкачественной опухоли.

Ганглионейробластома является смешанной опухолью и содержит как злокачественные, так и доброкачественные участки. Незрелые (злокачественные) клетки этой опухоли могут расти и метастазировать. Ганглионевромы обычно удаляют хирургическим путем, затем они тщательно изучаются под микроскопом для выяснения, есть ли там участки ганглионейробластомы. В случае установления диагноза ганглионевромы дополнительное лечение не требуется. Ганглионейробластомы, напротив, лечат так же, как и нейробластомы.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Нейробластома является самой частой опухолью у младенцев, она занимает четвертое место по частоте среди всех злокачественных опухолей у детей более старшего возраста (1–14 лет), а также после острых лейкозов, опухолей центральной нервной системы и злокачественных лимфом и составляет 7 % случаев. Ежегодно регистрируется 10 нейробластом на 1 000 000 живорожденных детей, в России заболевают 6–8 детей на 1 000 000 детского населения до 15 лет (средний возраст — 2 года), в США диагностируется приблизительно 650 новых случаев нейробластомы в год, и эта цифра держится стабильно в течение многих лет. В 50 % случаев нейробластомы диагностируются у детей до года, в 75 % — до

4 лет и в 90 % — до 10 лет. Пик заболеваемости приходится на двухлетний возраст. У мальчиков нейробластома возникает несколько чаще, чем у девочек. На каждые 6 опухолей у мальчиков приходится 5 случаев у девочек [1–3]. Заболевания, ассоциируемые с нейробластомой, следующие:

- нейрофиброматоз;
- болезнь Гиршпрунга с ангиональной толстой кишкой;
- гетерохромия при шейной нейробластоме;
- случаи феохромоцитомы в семье;
- синдром фетального гидантоина;
- алкогольный синдром плода;
- незидиобластоз.

Частота *in situ* нейробластом составляет 1 случай на 259 аутопсий у детей в возрасте до 3 месяцев. Иными словами, частота выявления нейробластом при аутопсии более чем в 400 раз выше клинической распространенности опухоли, что указывает на спонтанную инволюцию или созревание опухоли у большинства детей.

Нейробластомы иногда диагностируются сразу после рождения по наличию метастазов в плаценте.

В Республике Беларусь грубый показатель заболеваемости в 2001–2006 гг. составил 0,80 случаев на 100 000 детского населения [1]. Заболевание чаще регистрировалось у мальчиков, чем у девочек, и их соотношение составило 1,36 : 1 с преобладанием детей в возрасте до года (25,5 %) и до 3 лет (72,5 %) [1, 8].

Клиника

Нейробластома является необычной опухолью по многим причинам, и в большинстве случаев опухолевые массы расположены вдоль симпатических нервных стволов. В 75 % случаев нейробластомы представлены бессимптомными опухолями брюшной полости с метастазами.

Нейробластома может вести себя необычным образом. Иногда опухолевые клетки произвольно погибают, и опухоль исчезает. Такое явление встречается чаще всего у очень маленьких детей и значительно реже у больных более старшего возраста. В ряде случаев опухолевые клетки самопроизвольно созревают и перестают делиться. Таким образом нейробластома превращается в ганглионеврому — доброкачественную опухоль.

В 7 из 10 случаев нейробластома на момент диагностики уже имеет метастазы. Признаки и симптомы нейробластомы зависят от локализации первичной опухоли и степени распространения процесса в близлежащие или отдаленные органы и части тела. Наиболее частым признаком нейробластомы является опухоль в животе, которая приводит к увеличению его размеров. Ребенок может жаловаться на чувство распирания живота, дискомфорт или боль, как результат наличия опухоли. Однако пальпация

опухоли не вызывает болевых ощущений. Опухоль может располагаться и в других областях, например на шее, распространяясь за глазное яблоко и вызывая его выпячивание. Нейробластома часто поражает кости. При этом ребенок может жаловаться на боли в костях, хромать, отказываться ходить. В случае распространения опухоли в спинномозговой канал может возникнуть сдавление спинного мозга, что приведет к слабости, онемению и параличу нижних конечностей.

У каждого четвертого больного возможно повышение температуры. Иногда у лиц с нейробластомой возникает отек нижних конечностей и мошонки за счет сдавления кровеносных и лимфатических сосудов в области малого таза. В ряде случаев растущая опухоль приводит к нарушению функции мочевого пузыря и толстой кишки. Давление нейробластомы на верхнюю полую вену, которая несет кровь от головы и шеи к сердцу, может вызвать отек лица или глотки. Эти явления, в свою очередь, могут обусловить нарушение дыхания или глотания. В результате сдавления нервов в грудной полости и на шее возникают такие симптомы, как опущение век и сужение зрачка. Сдавление нервов около позвоночника может привести к тому, что ребенок потеряет способность двигать руками или ногами. Появление голубоватых или красноватых пятен, напоминающих небольшие кровоподтеки, указывает на поражение кожи опухолевым процессом. Из-за вовлечения в процесс костного мозга, производящего клетки крови, у ребенка могут снизиться все показатели крови, что вызовет слабость, частые инфекции и повышенную кровоточивость при незначительных травмах (порезах или царапинах).

АНАТОМИЧЕСКАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Клинические проявления зависят от локализации первичной опухоли:

– *голова и шея*: односторонние пальпируемые опухолевые массы, синдром Горнера (миоз, птоз, энофальм, ангидроз);

– *орбита и глаза*: вторичные опухоли орбиты с периорбитальными кровоизлияниями («глаза енота»), экзофтальм, пальпируемые супраорбитальные опухолевые массы, экхимозы, отек век и конъюнктивы, птоз. При поражении мозга — отек соска зрительного нерва, кровоизлияния в сетчатку, атрофия зрительного нерва, парез наружной прямой мышцы глаза, косоглазие. При поражении симпатических узлов шеи — гетерохромия радужки, анизокория, синдром Горнера, опсоклонус (синдром пляшущих глаз);

– *грудная клетка*: верхние отделы: одышка, легочные инфекции, дисфагия, сдавление лимфатических протоков, синдром Горнера; нижние отделы: обычно симптомы отсутствуют;

- *брюшная полость*: анорексия, рвота, боли в животе, пальпируемые опухолевые массы, множественные метастазы в печень с респираторным дистрессом или без него (особенно часто встречается у новорожденных);
- *малый таз*: запор, задержка мочи, пальпируемые пресакральные массы при ректальном исследовании;
- *околопозвоночный регион* (нейробластомы в виде гантели или песочных часов): локализованная боль и повышенная чувствительность в спине, хромота, слабость в ногах, гипотония, мышечная атрофия, арефлексия, гиперрефлексия, паралегии, сколиоз, дисфункция мочевого и анального сфинктера;
- *лимфатические узлы*: их увеличение;
- *костная ткань*: боль, хромота, раздражительность ребенка при наличии метастазов в костный мозг и кости;
- *легкие* (частота поражения составляет 0,7 %): очаги поражения;
- *головной мозг*: очень редки метастазы.

ПРОЯВЛЕНИЯ

Неспецифические системные проявления нейробластом включают летаргию, анорексию, бледность кожных покровов, снижение веса, боли в животе, слабость и раздражительность.

Эта опухоль выделяет гормон, приводящий к необычным изменениям в организме, например вращательным движениям глазных яблок, спастическим подергиваниям мышц, наличию постоянного жидкого стула. Указанные изменения носят название паранеопластических синдромов.

Паранеопластические проявления следующие:

1. *Признаки избыточной секреции катехоламинов*: внезапные приливы, сопровождающиеся повышенным потоотделением, бледностью, головной болью, сердцебиением и повышением АД. Последнее обычно обусловлено высоким уровнем ренина, который возникает вследствие поражения сосудов почек.

2. *Признаки избыточной секреции вазоактивного интестинального пептида (ВИП)*: профузная водянистая диарея, сопровождающаяся нарушением сосания груди, увеличением объема живота и гипокалиемией. Эти симптомы обусловлены высоким уровнем секреции энтерогормона ВИП-клетками нейробластомы (синдром Кернера–Моррисона). ВИП-секретирующие опухоли имеют биологически благоприятное гистологическое строение.

3. *Острая миоклоническая энцефалопатия*: синдром опистоклонуса и миоклонуса, характеризующийся внезапными приступами быстрых непроизвольных движений глазных яблок во всех направлениях (опсоклонус), двигательной дискоординацией вследствие частого нерегулярного сокращения мышц конечностей и туловища (миоклонические судороги).

После удаления опухоли указанные симптомы могут как сохраняться, так и исчезать. Прогноз выживаемости хороший, поскольку опухоль имеет благоприятные биологические признаки, в противном случае прогноз плохой. Очень часто возникает хронический неврологический дефицит, включающий задержку когнитивных и моторных функций, задержку развития речи и нарушение поведения.

Все дети с паранеопластическим синдромом должны быть обследованы на наличие нейробластомы, поскольку 30 % из них имеют скрыто протекающую опухоль из клеток нервного гребешка. Методы обследования, помогающие установить наличие нейробластомы, следующие: сканирование с метайодбензингуанидином, с октреотидом (рецептором к соматостатину), КТ шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза, определение в моче ванилилминдальной и гомованилиновой кислот.

Патофизиология синдрома опистоклонус–миоклонус. Синдром обусловлен наличием аутоантител классов IgG и IgM, которые образуют связи с цитоплазмой клеток Пуркинье мозжечка и с цитоплазмой некоторых аксонов белого вещества. Аутоантитела также связываются с короткими и длинными аксонами периферических нейронов.

Лечение синдрома опистоклонус–миоклонус заключается в назначении дексаметазона в дозе 0,1–0,9 мг/кг/день внутрь, при его неэффективности назначается иммуноглобулин G в высоких дозах (150–500 мг/кг/день в течение 4 дней), который может ослаблять действие стероидов. Дети, получающие химиотерапию по поводу нейробластомы (на поздних стадиях), имеют лучший неврологический исход, чем больные без химиотерапии.

НЕОНАТАЛЬНЫЕ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

Неонатальные нейробластомы характеризуются следующими признаками:

- множественными метастазами в печень;
- IVS стадией нейробластомы;
- подкожными узелками;
- поражением костного мозга;
- массивными кровоизлияниями в опухоль;
- водянкой плода и/или эритробластозом плода.

Нейробластомы могут выявляться при дородовой ультразвуковой диагностике, обычно они имеют благоприятное течение и лечатся хирургически, особенно при наличии нескольких благоприятных прогностических факторов. У многих детей опухолевые массы в брюшной полости не пальпируются, только у 50 % больных повышен уровень катехоламинов в моче.

При IVS стадии заболевания иногда встречаются следующие неблагоприятные биологические признаки:

- диплоидность клеток (18 %);
- амплификация N-мус (9,5 %);
- неблагоприятное гистологическое строение (10 %).

Эти признаки, прямо коррелирующие с плохим клиническим исходом, имеются только у 20–25 % больных с IVS стадией заболевания. Для этой стадии обычно характерны спонтанное созревание и регрессия. Дети до 2-месячного возраста с IVS стадией нейробластомы обладают высоким риском развития гепатомегалии и мультиорганной недостаточности, которые приводят к фатальному исходу. Новорожденные, умирающие на IVS стадии нейробластомы, имеют массивное поражение печени, которое порождает дыхательную недостаточность, ДВС-синдром, почечную недостаточность, синдром сдавления нижней полой вены и патологию желудочно-кишечного тракта. В табл. 1 показана функциональная недостаточность в зависимости от степени гепатомегалии и ее оценка в баллах.

Таблица 1

Функциональная органная недостаточность в зависимости от степени гепатомегалии при нейробластоме у детей*

Функциональная органная недостаточность	Степень гепатомегалии	Баллы
<i>Желудочно-кишечные симптомы:</i> 1. Потеря с рвотными массами более 10 % выпитой жидкости. 2. Повторная рвота, требующая внутривенного введения жидкости	Легкая Тяжелая	1 2
<i>Дыхательная недостаточность:</i> 1. Тахипноэ (более 60 дыханий в минуту), требующее применения оксигенотерапии. 2. Необходимость постоянной вентиляции легких с положительным давлением или перевода на аппаратное дыхание	Легкая/средняя Тяжелая	1 2
<i>Венозный возврат:</i> 1. Отек ног. 2. Отеки ног с отеком мошонки и/или отеком области крестца	Легкая Тяжелая	1 2
<i>Со стороны почек:</i> 1. Олигурия с объемом выделяемой мочи менее 2 мл/кг/ч. 2. Олигурия с признаками почечной недостаточности и повышением уровней азота, мочевины и креатинина	Легкая Тяжелая	1 2
<i>Со стороны гемостаза:</i> 1. Тромбоцитопения/ДВС-синдром с уровнем тромбоцитов менее 50 000	Тяжелая	2

Система баллов используется для принятия решения о раннем терапевтическом вмешательстве. Раннее лечение показано:

- новорожденным с IVS стадией опухоли и 1 баллом;
- более старшим детям с 2 и более баллами.

* Hsu, L. L. Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4S : criteria for treatment of the vulnerable neonate / L. L. Hsu, A. E. Evans, C. J. D'Angio // Med. Pediatr. Oncol. 1006. Vol. 27. P. 521–528.

Лечение должно быть индивидуальным. Оно включает: применение циклофосфида, доксорубицина, винкристина (50%-ная доза), этопозида и цисплатина; оперативное вмешательство для экстренной декомпрессии брюшной полости путем вшивания полимерной заплаты; локальное облучение печени; механическую вентиляцию легких. Опухоль, полученная путем биопсии, должна исследоваться на наличие биологических признаков, что позволяет проводить лечение в соответствии с группой риска.

Нейробласты могут полностью не созреть к моменту рождения ребенка. В действительности показано, что небольшие скопления нейробластов часто выявляются у младенцев до 3-месячного возраста. Большинство таких клеток в итоге созревают в нервные клетки и не образуют нейробластомы. Иногда нейробласты, остающиеся у младенцев, продолжают расти и образуют опухоль, которая может даже метастазировать в различные органы. Однако многие такие опухоли, в конце концов, созревают или исчезают.

По мере роста ребенка вероятность созревания нейробластов уменьшается, а вероятность формирования нейробластомы увеличивается. При достижении нейробластомой больших размеров и появлении симптомов созревание клеток прекращается, они продолжают расти и распространяться, если не проводится лечение.

СТАДИРОВАНИЕ

В настоящее время выделяют следующие стадии нейробластомы:

Стадия I: локализованная опухоль, удаленная широким иссечением полностью, с микроскопическими признаками резидуальной опухоли (край отсечения) или без них, с подтвержденным гистологически отсутствием поражения ипсилатеральных лимфоузлов. (Ипсилатеральные лимфоузлы, прилежащие к опухоли и удаленные с ней, могут быть позитивными.)

Стадия IIА: локализованная опухоль, не полностью удаленная широким иссечением, с достоверно непораженными, не прилежащими к опухоли ипсилатеральными лимфоузлами, лимфоузлы микроскопически негативные.

Стадия IIВ: локализованная опухоль с полным широким удалением или без него. Ипсилатеральные лимфоузлы, не прилежащие к опухоли, позитивные. Расширенное удаление лимфоузлов на противоположной стороне гистологически подтверждает отсутствие опухоли.

Стадия III: неудалимая радикально, унилатеральная опухоль, инфильтративно растущая через среднюю линию тела с поражением регионарных лимфоузлов или без него; локализованная, унилатеральная опухоль с поражением контрлатеральных лимфоузлов; срединнорасположенная опухоль с билатеральным распространением либо инфильтративно растущая или с метастазами в лимфоузлы.

Стадия IV: любая первичная опухоль с диссеминированным поражением отдаленных лимфоузлов, костей, костного мозга, печени и (или) других органов.

Стадия IVS: локализованная первичная опухоль (как определено для I, IIА или IIВ стадии) с диссеминированным поражением, ограниченным печенью, кожей и (или) костным мозгом. Используется для детей в возрасте менее года.

Диагноз «нейробластома» можно установить в следующих случаях:

1. Морфологическое заключение по биопсии опухолевой ткани — **однозначно** — доказано путем световой микроскопии с иммуногистохимическим исследованием или без него, методом электронной микроскопии, достоверным повышением уровня катехоламинов плазмы или их метаболитов.

2. Костный мозг **однозначно** содержит клетки нейробластомы и достоверно повышен уровень катехоламинов плазмы или их метаболитов.

ДИАГНОСТИКА

Исследования показали, что скрининг (обследование при отсутствии симптомов заболевания) детей с целью ранней диагностики нейробластомы нецелесообразен. С помощью скрининга (исследования мочи на выявление определенных веществ) в 6-месячном возрасте действительно удалось диагностировать больше случаев нейробластомы. Однако эти опухоли относились к таким, которые или исчезали затем самостоятельно, или же созрели и, возможно, никогда не были бы диагностированы. Считается, что такой скрининг не приведет к снижению смертности от нейробластомы.

Более того, современные методы скрининга не являются столь специфичными, как хотелось бы. Из двух детей с подозрением на нейробластому по данным скрининга лишь в одном случае действительно имела опухоль. Эти ложные результаты приводили к неоправданному беспокойству родителей и операциям у детей при отсутствии нейробластомы.

В редких случаях нейробластому можно диагностировать до рождения с помощью УЗИ. Данный метод применяется для определения возраста плода, прогнозирования времени рождения ребенка и выявления некоторых врожденных дефектов. Совершенствование УЗИ и других методов может привести к более точной диагностике нейробластомы до рождения ребенка.

Если у ребенка имеются признаки и симптомы, позволяющие предположить наличие нейробластомы, то требуется дополнительное обследование, включающее анализы крови и мочи, микроскопическое изучение ткани, а также использование методов изображения: КТ, МРТ, сканирования и пр.



Рис. 7. КТ нейробластомы с выраженной кальцинацией

Дополнительное обследование необходимо, т. к. многие симптомы нейробластомы могут быть вызваны другими опухолями и неопухолевыми заболеваниями.



Рис. 8. КТ-ангиография (артериальная фаза) нейробластомы со смещением аорты и сосудов обеих почек

Исследование крови и мочи. Нормальные нервные клетки поддерживают между собой связь за счет высвобождения определенных химических веществ, основными из которых являются катехоламины. В организме последние разлагаются на метаболиты, которые затем выводятся с мочой. В 90 % случаев клетки нейробластомы вырабатывают столько катехоламинов, сколько можно обнаружить в моче с помощью специальных методов. Обычно определяют два основных метаболита катехоламинов: гомованилиновую и ванилилминдальную кислоты. Некоторые симптомы, связанные с нейробластомой, например высокое артериальное давление, учащенное сердцебиение и жидкий стул, непосредственно объясняются повышением уровня катехоламинов. Биохимический анализ крови позволяет судить о функции печени и почек.

Биопсия. Хотя ряд методов обследования позволяет предположить наличие нейробластомы, тем не менее окончательный диагноз устанавливается только после обнаружения клеток нейробластомы при микроскопическом исследовании. Иногда клетки нейробластомы можно спутать с клетками других опухолей у детей. В этом случае используется иммуногистохимическое исследование опухоли после специальной обработки антителами, которые связываются с клетками нейробластомы в отличие от клеток других опухолей у детей. Если уровни катехоламинов или их метаболитов повышены, то обнаружения клеток нейробластомы в костном мозге достаточно для установления окончательного диагноза. Костный мозг может быть поражен у 25 % больных нейробластомой. В некоторых клиниках применяют новый метод сканирования с использованием радиоактивного метайодобензилгуанидина (MIBG). Метод позволяет обнаружить клетки нейробластомы в костном мозге и в других частях тела.

К методам обследования, рекомендуемым для определения распространенности опухолевого процесса, относятся:

1. Первичная опухоль: КТ и/или МРТ (рис. 7, 8) с трехмерными измерениями, по возможности с метайодобензилгуанидином (MIBG-сканирование) (для уточнения локализации метастазов).

2. Костный мозг: аспирация и трепанобиопсия костного мозга из двух задних гребней подвздошной кости для исключения поражения костного мозга с исследованием на N-тус амплификацию. Наличие опухолевых клеток в одном из образцов указывает на поражение костного мозга. Адекватным считается трепанобиоптат, содержащий по крайней мере 1 см костного мозга (исключая хрящ).

3. Костная ткань: MIBG-сканирование, при невозможности его выполнения или отрицательном результате осуществляется сканирование с ^{99}Tc . При положительных результатах сканирования рекомендуется рентгенография костей.

4. Лимфатические узлы: осмотр (выявление пальпируемых лимфоузлов), подтвержденный гистологическим исследованием. При пальпируемых лимфоузлах выполняется КТ с трехмерным изображением.

5. Брюшная полость/печень: КТ и/или МРТ.

6. Грудная клетка: рентгенография грудной клетки в переднезадней и боковой проекциях. При положительных результатах или в случае распространения опухолевых масс из брюшной полости в грудную клетку необходимо выполнить КТ и/или МРТ.

7. Биохимическое исследование (ферритин плазмы, лактатдегидрогеназа, нейронспецифическая энолаза плазмы должны быть определены в каждом случае).

8. Молекулярно-биологические и цитогенетические исследования (ploidy ДНК, N-тус антиген амплификация (количество копий) и

цитогенетическое исследование мазков отпечатков первичной опухоли должны быть определены на этапе первичной диагностики).

ЛЕЧЕНИЕ

Метод лечения зависит от стадии опухоли, возраста ребенка, а также прогностических факторов. Лечение включает операцию, химиотерапию и/или лучевую терапию, в группе высокого риска — аутоотрасплатацию периферической стволовой клетки или костного мозга. У некоторых детей могут применяться два или все три метода терапии.

Прогноз. Факторы, обладающие прогностической значимостью у детей с нейробластомой, следующие:

1. *Гистология.* Благоприятное гистологическое строение лучше, чем неблагоприятное.

2. *Возраст.* У детей до 2 лет прогноз благоприятнее, чем у детей старше 2 лет на момент диагностики (выживаемость для детей до года составляет 82 %, в 1–2 года — 32 % и старше 2 лет — 10 %).

3. *Уровень нейронспецифической энлазы.* Нормальный уровень (1–100 нг/мл) благоприятнее, чем повышенный (> 100 нг/мл).

4. *Уровень ферритина.* Нормальный уровень (0–150 нг/мл) благоприятнее, чем повышенный (> 150 нг/мл).

5. *Соотношение ВМК/ГМК.* Высокое (> 1) благоприятнее, чем низкое (< 1).

6. *Стадия.* I, II или IVS лучше, чем III и IV. Выживаемость при стадии I равна 80–90 %, стадии II — 60–80 %, стадии III — 30–50 %, стадии IV — 7 %, при стадии IVS — 75 %. Больные со стадией IVS в возрасте до 6 недель без метастазов в кожу имеют менее благоприятный прогноз (уровень выживаемости — 36 %), чем больные с метастазами в кожу (85 %) или пациенты старше 6 недель независимо от наличия метастазов в кожу (86 %). У больных с IV стадией, имеющих метастазы опухоли в кости, прогноз значительно хуже, чем у больных без костных метастазов.

7. *Локализация первичной опухоли.* Шея, заднее средостение или малый таз благоприятнее, чем брюшная полость.

8. *Захват опухолью галлия.* Отсутствие благоприятнее, чем присутствие.

9. *Амплификация гена N-тус.* 1 копия гена N-тус благоприятнее, чем более 1 копии (выживаемость в зависимости от количества копий гена N-тус следующая: для детей со стадиями II и IVS с 1 копией — 98 %, с > 1 копией — 0 %; для детей со стадиями III и IV с 1 копией — 65 %, с > 1 копией — 0 %).

10. *ДНК-анализ опухоли с помощью проточной цитометрии.* Благоприятный исход заболевания отмечается при анеуплоидных стволовых клетках с малым процентным содержанием опухолевых клеток в S-, G2- и

М-фазах клеточного цикла (выживаемость в соответствии с ДНК-индексом (плоидией) для IV стадии следующая: для детей до 12 месяцев с гиперплоидией — 90 %, с диплоидией — < 5 %, для детей 12–24 месяцев с гиперплоидией — 50 %, с диплоидией — < 5 %, для детей старше 24 месяцев с гиперплоидией — 5 %, с диплоидией — < 5 %).

11. *Иммуноцитологическое обнаружение метастазов в костном мозге.* Иммуноцитологический анализ аспирата костного мозга более чувствителен по сравнению с традиционным методом выявления опухолевых клеток, его результаты имеют прогностическое значение (выживаемость в соответствии с иммуноцитологическим обнаружением нейробластов на 100 000 клеток костного мозга следующая: для всех больных с I, II и III стадиями опухоли в случае отсутствия опухолевых клеток — 90 %, менее 6 опухолевых клеток — 70 %, более 6 опухолевых клеток — 15 %; для всех пациентов со стадией IV при отсутствии опухолевых клеток — 50 %, при наличии 1–20 опухолевых клеток — 35 %, более 20 опухолевых клеток — 15 %; для всех детей до 12-месячного возраста с IV стадией заболевания при отсутствии опухолевых клеток — 75 %, с более чем 20 опухолевых клеток — 0 %).

12. *Уровень Р-гликопротеина в опухолевых клетках на момент диагностики.* Экспрессия Р-гликопротеина обладает прогностической значимостью: уровень выживаемости для всех больных со стадиями III, IV и IVS с отрицательной реакцией на Р-гликопротеин составляет 80 %, при положительном анализе на Р-гликопротеин — 0–15 %.

13. *Экспрессия гена рецепторов фактора роста нейронов.* Высокий уровень матричной РНК гена рецепторов фактора роста нейронов предвещает благоприятный исход заболевания.

14. *Уровень ЛДГ.* Низкий уровень ЛДГ (< 1500 ЕД/мл) благоприятнее, чем высокий (> 1500 ЕД/мл).

15. *Нейропептид Y.* Уровень нейропептида Y в плазме учитывается при диагностике и раннем определении рецидивов нейробластомы.

16. *Экспрессия Na-ras p 21.* Агрессивные опухоли характеризуются низкой экспрессией Na-ras p 21; высокий уровень экспрессии Na-ras p 21 коррелирует с более высоким уровнем безрецидивной выживаемости.

17. *Онкоген BCL-2.* Наличие онкогена ассоциировано с неблагоприятным прогнозом: это новый класс онкогенов, которые ингибируют экспрессию клеток нейробластом (апоптоз), делая их резистентными к химиотерапии.

18. *Теломеразы.* Увеличение активности теломераз отмечается при более агрессивных опухолях. Наличие деплеции хромосомы 1p ассоциировано с худшей выживаемостью.

Фактор риска — это то, что увеличивает вероятность возникновения опухоли. Единственным известным фактором риска при нейробла-

стоме является наследственность. Полагают, что люди очень редко наследуют риск развития опухоли. Только в 1–2 % случаев диагностируется семейная форма нейробластомы, т. е. она возникает у ребенка, в семье которого имелось это заболевание. Средний возраст больных на момент диагностики семейных случаев нейробластомы составляет 9 месяцев. Это меньше возраста больных со спорадическими (не наследуемыми) опухолями. Кроме того, у детей с семейной нейробластомой возможно возникновение двух и более аналогичных опухолей в различных органах, например в обоих надпочечниках. Важно отличать нейробластомы, развивающиеся одновременно в различных органах, от метастатической нейробластомы, когда опухоль возникает в одном органе и затем распространяется по организму. Если нейробластома появилась в нескольких местах, то можно предположить семейную форму заболевания. Метастазы нейробластомы могут возникать как при семейных, так и спорадических опухолях.

Многие исследователи полагают, что нейробластома возникает в том случае, когда нормальные эмбриональные нейробласты не созревают в нервные клетки или клетки коры надпочечников. Вместо этого они продолжают расти и делиться.

Иногда у онкологических больных имеются мутации (изменения) ДНК, которые они унаследовали от одного из родителей, что повышает риск развития опухоли. Полагают, что некоторые семейные нейробластомы возникли в результате наследуемых мутаций гена, угнетающего опухолевый рост.

Большинство нейробластом не являются следствием наследуемых мутаций ДНК, а вызваны мутациями, приобретенными в ранний период жизни ребенка. Эти мутации присутствуют в клетках одного из родителей ребенка и не передаются детям. Причины, вызывающие изменения ДНК, приводящие к возникновению нейробластом, неизвестны.

В настоящее время не существует рекомендаций по предотвращению развития нейробластомы, т. к. нет факторов риска, которых можно было бы избежать. При наличии семейных случаев нейробластомы необходима консультация генетика для уточнения риска возникновения данной опухоли у ребенка.

Обычно при выборе метода лечения нейробластомы учитывают не столько стадию заболевания, сколько группу риска. В табл. 2 показаны группы риска при лечении нейробластом в соответствии с клиническими и биологическими характеристиками опухоли.

Группа низкого риска. Как правило, детям требуется только оперативное вмешательство, за исключением некоторых больных. Для этой небольшой группы детей может быть использована химиотерапия.

Группа промежуточного риска. Больным назначают 4–8 циклов химиотерапии до или после операции. В отдельных случаях проводится повторная операция для удаления оставшейся опухоли или лучевая терапия.

Группа высокого риска. Пациентам применяют очень интенсивную химиотерапию наряду с трансплантацией костного мозга или периферических стволовых клеток. Операция и/или лучевая терапия могут быть составной частью общей лечебной программы. Биологические вещества, например 13-цисретиноевая кислота, назначаются в течение 6 месяцев после прекращения терапии. К сожалению, у некоторых больных после первичного лечения нейробластомы может возникнуть рецидив (возврат) болезни. Лечение в этом случае зависит от многих факторов, в том числе группы риска и места рецидива, и может включать операцию и химиотерапию.

Таблица 2

Группы риска у больных с нейробластомами в соответствии с клиническими и биологическими факторами

Стадия (INSS ¹)	Возраст, лет	Статус по N-мус	Гистологическое строение по классификации Шимада	ДНК-плоидия	Группа риска
I, IIА, IIВ	0–21	Любой	Любое	Любая	Низкая
	< 1	Любой	Любое	Любая	Низкая
	1–21	Отсутствует амплификация*	Любое	Отсутствует	Низкая
	1–21	Амплификация**	Благоприятное	Отсутствует	Низкая
	1–21	Амплификация	Неблагоприятное	Отсутствует	Высокая
III	< 1	Отсутствует амплификация	Любое	Любая	Средняя
	< 1	Амплификация	Любое	Любая	Высокая
	1–21	Отсутствует амплификация	Благоприятное	Отсутствует	Средняя
	1–21	Отсутствует амплификация	Неблагоприятное	Отсутствует	Высокая
	1–21	Амплификация	Любое	Отсутствует	Высокая
IV	< 1	Отсутствует амплификация	Любое	Любая	Средняя
	< 1	Амплификация	Любое	Любая	Высокая
	1–21	Любой	Любое	Отсутствует	Высокая
IVS	< 1	Отсутствует амплификация	Благоприятное	> 1	Низкая
	< 1	Отсутствует амплификация	Любое	1	Средняя
	< 1	Отсутствует амплификация	Неблагоприятное	Любая	Средняя
	< 1	Амплификация	Любое	Любая	Высокая

* Количество копий N-мус < 10; ** количество копий N-мус > 10.

¹ INSS — международная система определения стадий нейробластом.

При лечении нейробластомы применяются все три метода противоопухолевого лечения: химиотерапия, лучевая терапия и хирургический метод. У больных с локализованными I и IIА стадиями чаще всего бывает достаточным радикальное удаление опухоли. Наличие микроскопической резидуальной опухоли, по данным многих авторов, практически никогда не ведет к рецидиву или метастазированию, что отличает нейробластому от большинства других солидных опухолей. Крайне важно производить биопсию регионарных лимфатических узлов с обеих сторон от опухоли для точного установления стадии заболевания. У больных с IIВ стадией необходимо с удалением опухоли дополнительно использовать химиотерапию, облучение очага и вовлеченных лимфатических узлов.

Больные с III стадией заболевания уже в дебюте имеют нерезектабельную опухоль, поэтому необходима предоперационная химиотерапия, которая приводит к значительному уменьшению размеров опухоли, иногда даже к ее радикальному удалению. В случае неполного удаления лучевая терапия на ложе удаленной опухоли может помочь справиться с резидуальной опухолью. Современные программы химиотерапии и совершенствование хирургической техники (микрохирургия) дают возможность излечивать до 60 % больных с III стадией нейробластомы.

Больные с IV стадией заболевания (большинство) имеют худший прогноз, 5-летняя выживаемость даже при использовании современных программ химиотерапии составляет не более 20 %. Прогностическую роль играет локализация метастазов: дети с метастазами только в отдаленные лимфатические узлы имеют гораздо лучший прогноз, чем больные с костными метастазами. При лечении этой группы больных с крайне неблагоприятным прогнозом даже высокодозная химиотерапия (мелфалан, вепезид) и тотальное облучение тела с аутологичной трансплантацией костного мозга не принесли ожидаемых результатов. В настоящее время проводятся исследования по применению нового класса химиотерапевтических препаратов (ингибиторов топоизомеразы I, таких как топотекан и иринотекан) и иммунотерапии у больных с резистентными формами нейробластомы, а также при прогрессировании заболевания. В современных стандартных режимах химиотерапии используются препараты платины (цисплатин, карбоплатин), эпиподофилотоксины (VP-16, VM-26), дакарбазин, адрибластин, циклофосфан, ифосфамид, винкалкалоиды (винкристин, виндезин). По данным разных авторов, выживаемость больных с нейробластомой в целом составляет около 50 % (49–55 %), с I стадией — 100 %, с II стадией — 94 %, с III стадией — 60 % (57–67 %), с IV стадией — 10–20 %, с IVS стадией — 75 %.

Хирургическая тактика.

Первичная опухоль. Оправдана полная резекция опухоли, если ее удаление не сопряжено с риском тяжелых повреждений жизненно важных

структур. В противном случае допустима частичная резекция опухоли или ее биопсия.

Первичная опухоль и регионарные лимфоузлы. Если опухоль велика, и ее радикальное удаление невозможно, она трактуется как III стадия с метастазами в лимфоузлы и проводится химиотерапия по протоколу.

Лимфоузлы. Необходимо тщательное, методичное иссечение 2–3 лимфоузлов для исследования, их четкая маркировка в зависимости от места расположения опухоли.

Забрюшинная локализация опухоли. Биопсия печени показана, если у хирурга во время операции возникает подозрение на поражение органа.

Первичная опухоль после 5 курсов терапии. Все пациенты должны быть подвергнуты операции за исключением случаев:

- прогрессирования процесса на фоне терапии;
- полной ремиссии после первичной операции, доказанной рентгенологически ремиссии после 5 блоков терапии.

Хирургическое лечение после 5-го блока терапии выполняется на 2–3-й неделе. Роль операции — доказать состояние полной ремиссии, либо радикально удалить остаточную опухолевую массу, либо минимизировать ее проявления. Важный вопрос хирургического лечения на данном этапе — будет или не будет проводиться лучевая терапия, а если будет, то какими полями.

Операция может быть выполнена в объеме широкого иссечения опухоли или остатков опухоли, если это возможно без тяжелых повреждений соседних органов. Микроскопически полное удаление опухоли после химиотерапии определяет длительную выживаемость и, как правило, выполняется в большинстве случаев. Однако нельзя удалять опухоль en bloc с жизненно важными органами. Остаточная опухоль должна тщательно маркироваться для планирования дистанционной лучевой терапии.

Послелучевая хирургическая тактика. Пациенты с остаточной опухолью после лучевой терапии могут быть подвергнуты третьей операции. Ее выполнение возможно после 7-го блока терапии.

У многих детей с нейробластомой высокая вероятность излечения после интенсивной терапии. Наилучший прогноз (исход) отмечен у детей с локализованным процессом и у младенцев в возрасте до одного года с распространенным процессом и наличием некоторых благоприятных факторов. Опухоли у этих больных могут полностью исчезнуть без лечения или после минимальной терапии. У более старших детей с распространенной нейробластомой вероятность полного излечения снижается. Кроме того, у них опухоль может рецидивировать, т. е. появиться вновь. Нередко после лечения, включающего операцию, химиотерапию и облучение, возникает необходимость повторной операции для оценки эффективности проведенной терапии и удаления оставшейся опухоли. Наличие

нейробластомы обычно не повышает риска появления второй опухоли. Однако в некоторых случаях интенсивное лечение (химиотерапия или облучение) может вызвать вторую злокачественную опухоль.

В связи с этим дети, перенесшие лечение по поводу нейробластомы, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением и регулярно обследоваться.

Литература

1. *Савва, Н. Н.* Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь / Н. Н. Савва, А. А. Зборовская, О. В. Алейникова. Минск, 2008. 182 с.
2. *Бударин, М. А.* Новые подходы и перспективы лечения некоторых видов сарком нейроэктодермального гистогенеза у детей / М. А. Бударин, А. Г. Румянцев. 2001. 14 с.
3. *Двойрин, В. В.* Сравнительная заболеваемость злокачественными новообразованиями детского населения стран мира / В. В. Двойрин, Л. А. Дурнов. М. : РАМН, 1995. С. 151–162.
4. *Epidemiology of Wilms Tumor* / N. Breslow [et al.] // *Med. Ped. Oncol.* 1993. Vol. 7. P. 886–889.
5. *Coppes, M. J.* The role of WT1 in Wilms tumorigenesis / M. J. Coppes, C. B. Campbell, B. R. Williams // *FASEB J.* 1993. Vol. 7. P. 886–889.
6. *Kramarova, E.* International incidence of childhood cancer / E. Kramarova, A. Parkin // *IARC scientific publication.* 1998. № 144. Vol. II. 380 p.
7. *International incidence of childhood cancer* / D. M. Parkin [et al.] // *IARC scientific publications.* 1988. № 87. 302 p.
8. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* / ed. P. A. Pizzo, D. G. Poplack. 2nd ed. Philadelphia : JB Lippincott company, 1996. P. 713–767.
9. *Лансковский, Ф.* Детская гематология и онкология / Ф. Лансковский. 3-е изд. Лори, 2005. 734 с.

Оглавление

Введение	3
Нефробластома	4
Распространенность.....	4
Генетика.....	4
Эмбриология	8
Критерии анаплазии	8
Клиника (признаки и симптомы)	9
Диагностика.....	11
Стадирование	13
Принципы лечения	15
Нейробластома.....	18
Распространенность.....	18
Клиника.....	19
Анатомическая локализация.....	20
Проявления	21
Неонатальные нейробластомы	22
Стадирование	24
Диагностика.....	25
Лечение	28
Литература.....	34

Учебное издание

Романова Оксана Николаевна
Зборовская Анна Анатольевна
Кочубинский Дмитрий Витальевич и др.

**ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ
В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ
(НЕФРОБЛАСТОМА И НЕЙРОБЛАСТОМА)**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Сукало
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 18.02.10. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 1,87. Тираж 40 экз. Заказ 57.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.