

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-ая кафедра детских болезней

ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ
(НЕФРОБЛАСТОМА И НЕЙРОБЛАСТОМА)

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Методические рекомендации для студентов старших курсов медицинских
ВУЗов

Минск 2015

УДК 616-006.85+616-006.487]-053.13/.2

ББК 55.6

Р 69

Учреждение-разработчик: Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней

Авторский коллектив: д.м.н. О.Н. Романова, к.м.н. А.А. Зборовская, Д.В. Кочубинский, к.м.н. З.А. Станкевич, д.м.н. А.В. Сукало

Рецензенты: Конопля Н.Е. – д.м.н., доцент, зав. онкогематологическим отделением для детей старшего возраста ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии». Киселев Л.П. – к.м.н., врач-онколог ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии»

Утверждено Научно – методическим советом университета в качестве методических рекомендаций 2010 г, протокол № 6 от 17.02.2010 г.

Эмбриональные опухоли в детском возрасте (нефробластома и нейробластома): методические рекомендации / О. Н. Романова, А.А. Зборовская, Д.В. Кочубинский, З. А. Станкевич, А. В. Сукало,– Минск.: БГМУ, 2010 – 37 с.

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

Предназначено для студентов.

Учебное издание

Романова Оксана Николаевна

Зборовская Анна Анатольевна

Кочубинский Дмитрий Витальевич

Станкевич Зинаида Антоновна

Сукало Александр Васильевич

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

Методические рекомендации

Подписано в печать

Введение. Онкологические заболевания у детей имеют свои особенности. К примеру, известно, что раковые заболевания в детском возрасте, в отличие от взрослых, являются казуистикой и встречаются чрезвычайно редко. Общая заболеваемость злокачественными опухолями у детей относительно невелика и составляет примерно 1-2 случая на 10.000 детей, в то время как у взрослых этот показатель в десятки раз выше. Примерно треть случаев злокачественных новообразований у детей составляют лейкемии или лейкозы. Если у взрослых 90 % опухолей связано с воздействием внешних факторов, то для детей несколько большее значение имеют генетические факторы. 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), питание (копченые и жареные продукты, отсутствие должного количества клетчатки, витаминов, микроэлементов), медикаменты, цитостатики, применяемые для лечения онкологических заболеваний, иногда становятся причиной развития вторичных опухолей; увеличивают риск развития опухолей иммунодепрессанты, применяемые после трансплантации органов, и вирусные инфекции. Сегодня существует большое количество работ, доказывающих роль вирусов в развитии многих опухолей, и наиболее известными являются: вирус Эпштейна-Барр, вирус простого герпеса, вирус гепатита В. Особая роль отводится генетическим факторам. В настоящее время известно около 20 наследственных заболеваний с высоким риском развития злокачественных новообразований. Например, резко увеличивают риск развития лейкемии болезнь Фанкони, синдром Блума, атаксия-телангиэктазия, болезнь Брутона, синдром Вискота-Олдрича, синдром Костманн, нейрофиброматоз. Увеличивают риск лейкемии также синдром Дауна и синдром Клайнфельтера.

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 ним относятся: периферическая нейроэктодермальная опухоль (ПНЕО, опухоли из нейроэктодермы); гепатобластома; герминогенные опухоли; медуллобластома; нейробластома; нефробластома; рабдомиосаркома; ретинобластома.

Ювенильные опухоли возникают в детском и юношеском возрасте вследствие малигнизации зрелых тканей. К ним 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: распространенность, этиология, клиника, диагностика, лечение

Нефробластома – одна из наиболее часто встречающихся злокачественных эмбриональных опухолей у детей. Известно 53 синонима данного вида новообразования, но наиболее принятыми его названиями являются нефробластома и опухоль Вильмса.

Распространенность. Нефробластома с точки зрения эмбриогенеза представляет собой солидную злокачественную опухоль, состоящую из производных нефрогенной ткани на различной степени дифференцировки. В структуре злокачественных опухолей у детей нефробластома занимает 4-е 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 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 года, как казуистика встречаются описания нефробластомы у взрослых. Нефробластома возникает одинаково часто как у мальчиков, так и у девочек [1-4].

Генетика. Оценивая классическую модель исследования рака, предложенную А. Knudson в 1971, нефробластома является одним из лучших примеров, подтверждающих двухступенчатую гипотезу 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 в гомозиготное состояние. 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 имеют примерно 1/3 детей (38 %). Семейные случаи нефробластомы встречаются довольно редко и составляют, по данным разных авторов, от 1 до 3 % [8].

Нефробластома обычно развивается у детей на фоне общего благополучия, т.е. у «здоровых» детей, однако в 10 % случаев она поражает индивидуумов с распознанным 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). В таблице 1 указана частота врожденных аномалий у больных с опухолью Вильмса.

Таблица 1 – частота врожденных аномалий у детей с опухолью Вильмса.

Аномалии	Распространенность (%)
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

Продолжение таблицы 1

Гамартомы: гемангиомы, «родимые пятна», множественные невусы, пятна цвета «кофе с молоком»	7,9
--	-----

Изучение генетических синдромов представляет особый интерес для клиницистов, занимающихся онкопедиатрией, что 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 из 70 детей с нефробластомой выявляется аниридия. По данным литературы у детей с несемейными формами аниридии имеется 33 % вероятность развития опухоли Вильмса. В таблице 2 перечислены аномалии ассоциированные с синдромом несемейной двухсторонней аниридии и опухоли Вильмса [9].

Таблица 2 – аномалии, ассоциированные с синдромом несемейной двухсторонней аниридии и опухоли Вильмса, выявленные в группе из 28 больных.

Ассоциированные аномалии	Распространенность (%)
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

Примечание: средний возраст больных был равен 1 году 10 месяцам.

Аниридия в сочетании с опухолью Вильмса, как правило, полная и двухсторонняя, и заболевание сопровождается хромосомными делециями короткого плеча 11 хромосомы (del 11p13). Было установлено, что делеция при этом синдроме представляет собой определенное число тесно сцепленных генов, включающих ген аниридии Рах 6 и ген-супрессор опухоли Вильмса – WN1. В настоящее время доказано, если мутация полного аллеля Рах 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, независимом 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: опухоль Вильмса, нейробластома, рабдомиосаркома, злокачественные

опухоли надпочечников и гепатобластома. В связи с этим дети с синдромом Беквита-Видемана должны проходить ультразвуковое исследование брюшной полости каждые 3 месяца до достижения пятилетнего возраста, а затем ежегодно до окончания роста для исследования опухоли Вильмса. С такой же частотой необходимо определять 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 котором 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 разработанный 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 эта опухоль гетерогенна, а 11 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, до настоящего времени ее гистогенез остается не до конца выясненным. По мнению большинства авторов, опухоль Вильмса развивается из метанефрогенной мезодермы. Опухоль Вильмса 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. Опухоль Вильмса возникает из примитивной бластемы и характеризуется гистологическим разнообразием. Классическая опухоль Вильмса состоит из бластемы с диспластическими (эпителиальными) трабекулами, поддерживающей мезенхимы или стромы. Сосуществование эпителиальных, бластемных и стромальных клеток дало основание для появления термина «трехфазная», который используется в 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 мономорфными. Светлоклеточная саркома почек и рабдоидная опухоль почек не являются вариантами опухоли Вильмса. Эпителиальные и соединительнотканые элементы могут встречаться в различных сочетаниях, иметь различную 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 в возрасте до 12 месяцев.

Наличие анаплазии – единственный показатель «неблагоприятного» гистологического строения опухоли Вильмса. Анаплазия означает наличие в опухоли клеток с полиплоидными ядрами.

Критерии анаплазии. Анаплазия означает наличие в опухоли клеток с гигантскими полиплоидными ядрами. Эти изменения распознаются по следующим признакам: клетки с ядрами большого диаметра, по крайней мере в три раза больше, чем прилегающие клетки, и отличаются высоким содержанием хроматина; наличие мультиполярных или обратно распознаваемых полиплоидных митотических признаков. Необходимо наличие обоих признаков 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) нефробластомы.

Первичные признаки и симптомы в порядке своей распространенности перечислены в таблице 3.

Таблица 3 – начальные симптомы опухоли Вильмса в порядке своей распространенности.

Признаки/симптомы	Распространенность (%)
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 в таблице 3, 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 и «заинтересованности» прилежащих органов и тканей. В большинстве случаев

опухоль округлая, с четкими краями и напоминает увеличенную селезенку, в ряде случаев она крупногабаритная, дольчатая, неправильных очертаний. Расположение опухоли так же 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 интенсивности 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 продуцирование опухолевыми клетками ренина или, реже, компрессия почечных сосудов. Полицитемия возникает редко, как правило выявляется у мальчиков в более старшем возрасте и 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 опухолью Вильмса 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 снижение активности фактора VIII и ристоцетина фактора VIII.

Общеклинические проявления злокачественной опухоли у детей, такие как вялость, снижение аппетита, субфебрилитет, похудание, 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 специфичными для злокачественного новообразования, так как часто наблюдаются при многих других острых и хронических заболеваниях. Однако они 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 становятся распространенными, 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 этот 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 опухоли Вильмса. Методы обследования для диагностики опухоли Вильмса включают:

1. Анамнез, наличие злокачественных опухолей, доброкачественных опухолей, врожденных дефектов 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, мочевой кислоты, глютамат-оксалацетат-трансаминаза, глютамат-пируват-трансаминаза, ЛДГ, ЩФ.
6. Коагулограмма: ПВ, АПТВ, ФА, время кровотечения (если повышено, 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).



Рисунок 1 – Вид больного с опухолью Вильмса

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

10. КТ грудной клетки: помогает в обнаружении метастазов, которые могут быть скрыты ребрами, диафрагмой или сердцем, поэтому не выявляются на рентгенографии.

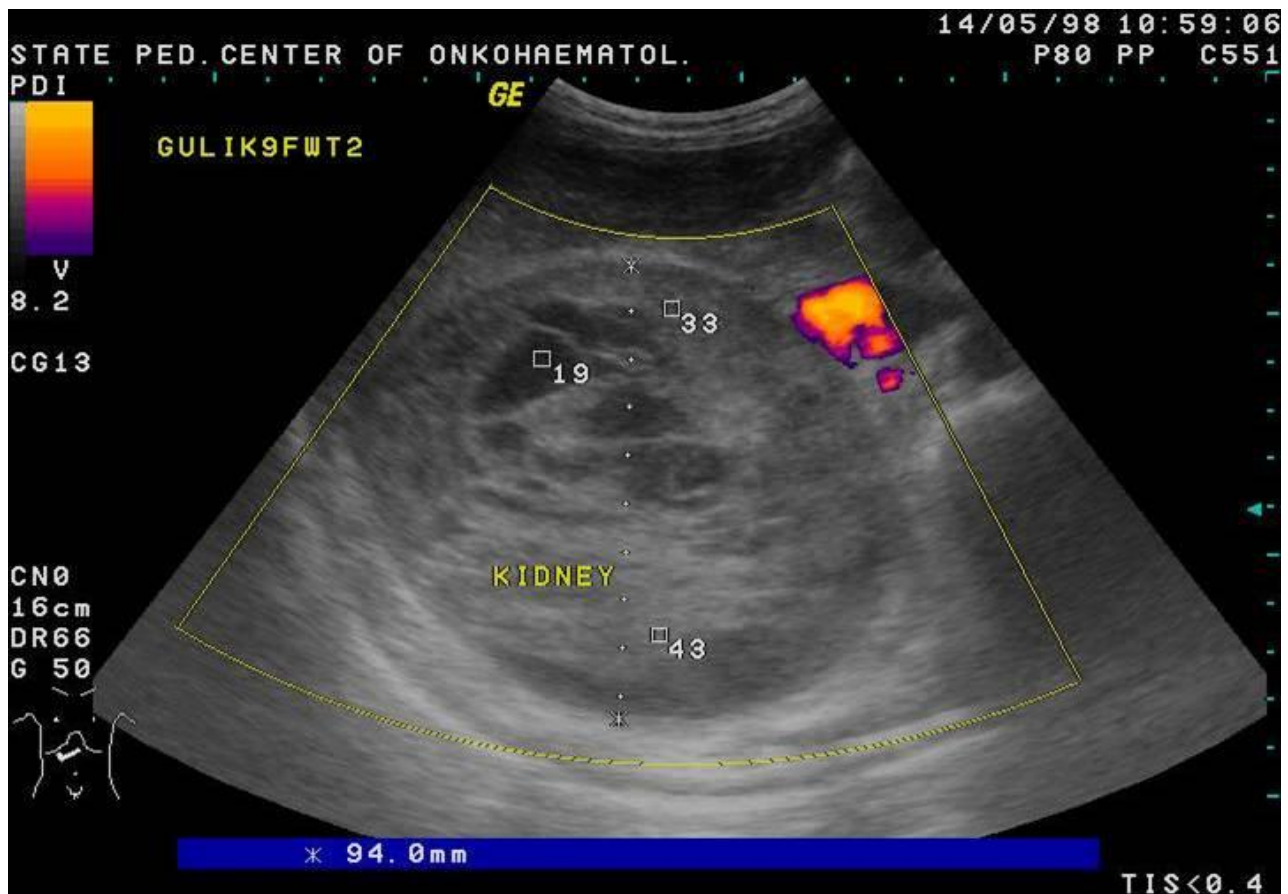


Рисунок 2 – УЗИ картина при опухоли Вильмса.

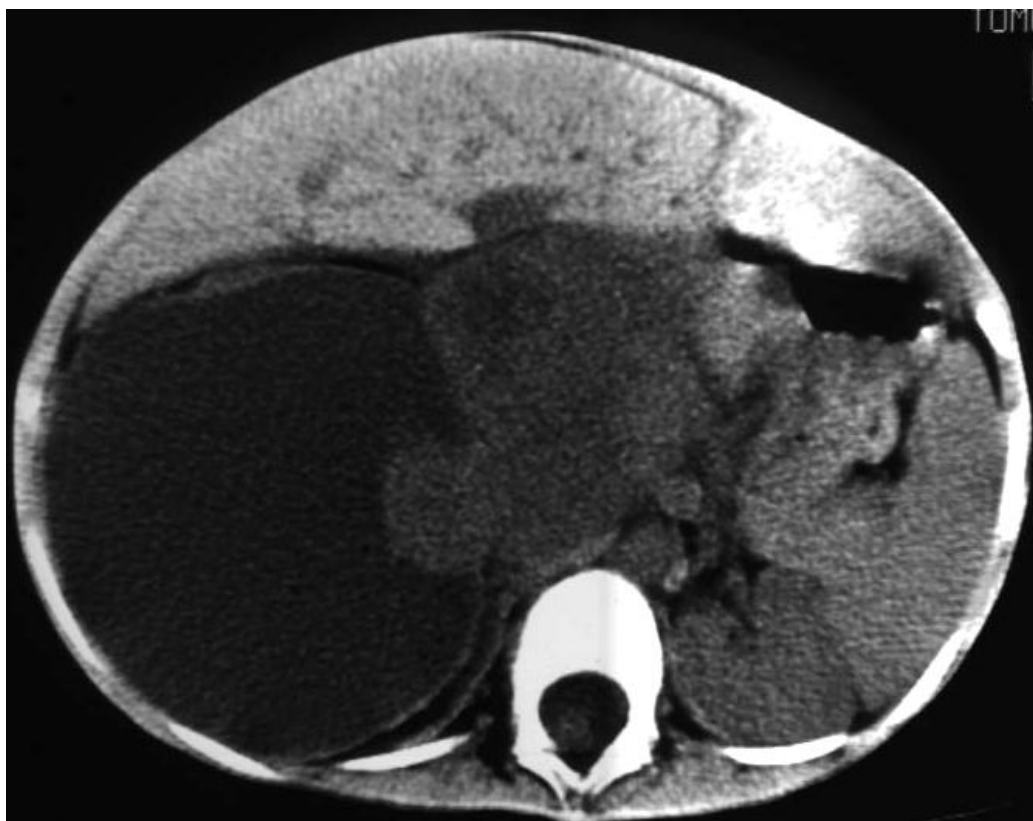


Рисунок 4 – Компьютерная томография кистозно-солидной нефробластомы справа со смещением аорты.

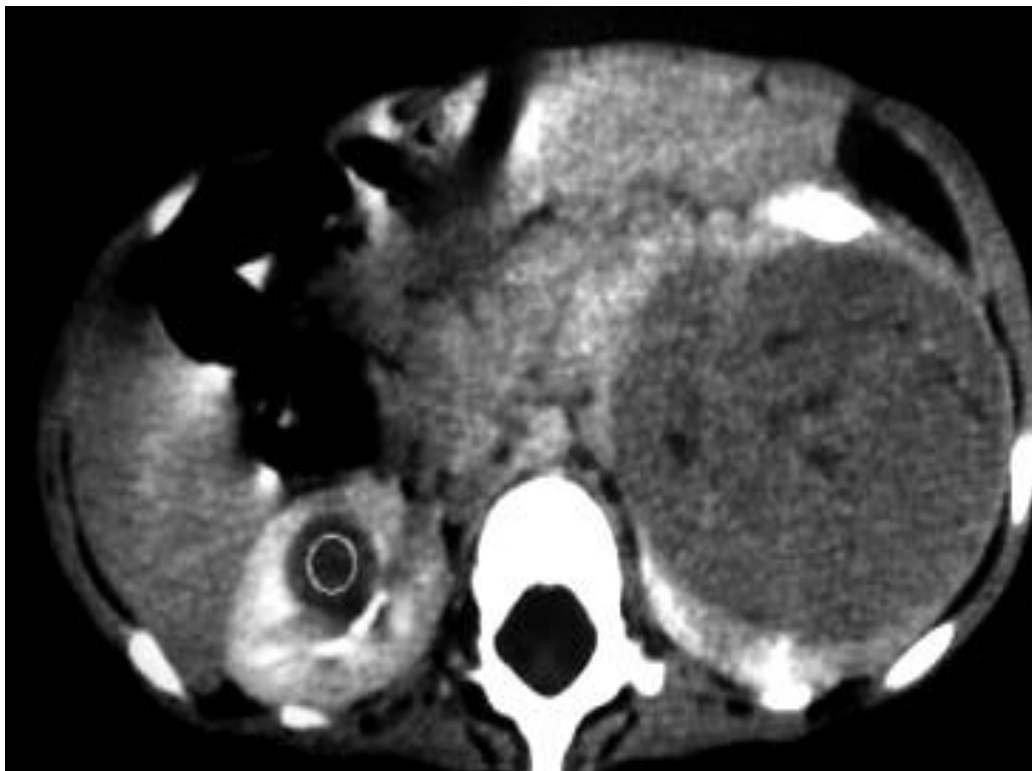


Рисунок 5 – Компьютерная томография билатеральной нефробластомы солидного строения с некротическими участками. Контрастное вещество в компремированной чашечке.

11. Сцинтиграфия костей: только в случае светлоклеточной саркомы – опухоли почек, дающей метастазы в кости.

12. Магнитно-резонансная томография 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).

Основная информация, которую необходимо получить до операции у пациента с опухолью Вильмса:

1. Наличие функционирующей почки на другой стороне;
2. Наличие метастазов в легких;
3. Наличие тромбов в нижней полой вене.

Стадирование нефробластом (SIOP, NWTS). Из всех предложенных классификаций по стадированию нефробластом наибольшее распространение получила классификация, предложенная G.D Angio в 1972 году. Она, с небольшими изменениями, 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 так же как и биопсии (за исключением тонкоигольной пункции). При гистологическом исследовании капсула или псевдокапсула опухоли интактна. Поражение лоханки также относится к 1 стадии.

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

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

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

1. предоперационная биопсия опухоли (за исключением тонкоигольной пункции);
2. разрыв опухоли до или после операции;
3. перитонеальные метастазы;
4. поражение лимфоузлов выше или ниже уровня начала почечных артерий;

5. 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 году 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 – обозначение применяется в случае, если невозможно оценить состояние регионарных лимфатических;

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 **R** для более точной группировки случаев, когда имеются данные гистологического исследования. Для нефробластомы гистопатологическая категория **R** следующая:

R1 – опухоль, инфильтрирующая только паренхиму почки;

P2 – опухоль, распространяющаяся за пределы почки, но не инфильтрирующая интратенальные или экстракренальные вены и/или лимфатические сосуды;

P3 – опухоль, инфильтрирующая интратенальные или экстракренальные вены или лимфатические сосуды.

Номенклатура опухолей почек у детей:

- I. Опухоли с низкой степенью злокачественности («благоприятные»)
 1. кистозная, частично дифференцированная нефробластома;
 2. нефробластома с фиброаденоматозно-подобными структурами;
 3. нефробластома с высокодифференцированным эпителиальным типом;
 4. мезобластическая нефрома;
- II. Опухоли со средней степенью злокачественности («стандартные»):
 1. нефробластома с плоходифференцированным эпителиальным типом;
 2. нефробластома с регулярной или нерегулярной бластемой;
 3. нефробластома с преобладанием стромы (включая фетальный рабдомиоматозный тип);
- III. Опухоли с высокой степенью злокачественности («неблагоприятные»)
 1. нефробластома с анаплазией;
 2. нефробластома с саркоматозной стромой;
 3. светлоклеточная саркома;
- IV. Неклассифицируемые нефробластомы
 1. нефробластома ,при которой некоторые характеристики сохранены;
 2. полностью некротизированная нефробластома;
- IV. Другие злокачественные опухоли
 1. почечно-клеточный рак;
 2. рабдоидная опухоль;
 3. злокачественная лимфома;

Принципы лечения больных нефробластомой.

В настоящее время общепринятая комплексная программа лечения детей, больных нефробластомой, которая включает в себя хирургическое,

химиотерапевтическое лечение и лучевую терапию. В настоящее время существует два подхода в лечении нефробластомы:

1. лечебная тактика NWTS (кооперированное клиническое исследование, проводимое в основном в США и Канаде с 1969 года) 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 или без лучевой терапии. Лечение длится 66 недель (NWTS - 3);

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

Начиная с 1993 года 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 остается краеугольным камнем при лечении нефробластомы. Оно 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 году 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 нефрэктомию и метастазэктомию. После выполнения лапаротомии тщательная ревизия органов брюшной полости и забрюшинного пространства обязательна (рис.

5, 6). Особое внимание следует обратить на состояние контрлатеральной почки (пальпация ее передней и задней поверхности). Мобилизация восходящего или нисходящего отделов толстого кишечника должна выполняться осторожно, не нарушая кровоснабжения кишки. Рекомендуется раздельная перевязка сначала почечной артерии, затем вены. Если опухоль обширна и не удастся сохранить орган, пораженная почка должна быть удалена с периренальной фасцией и клетчаткой. Всячески следует

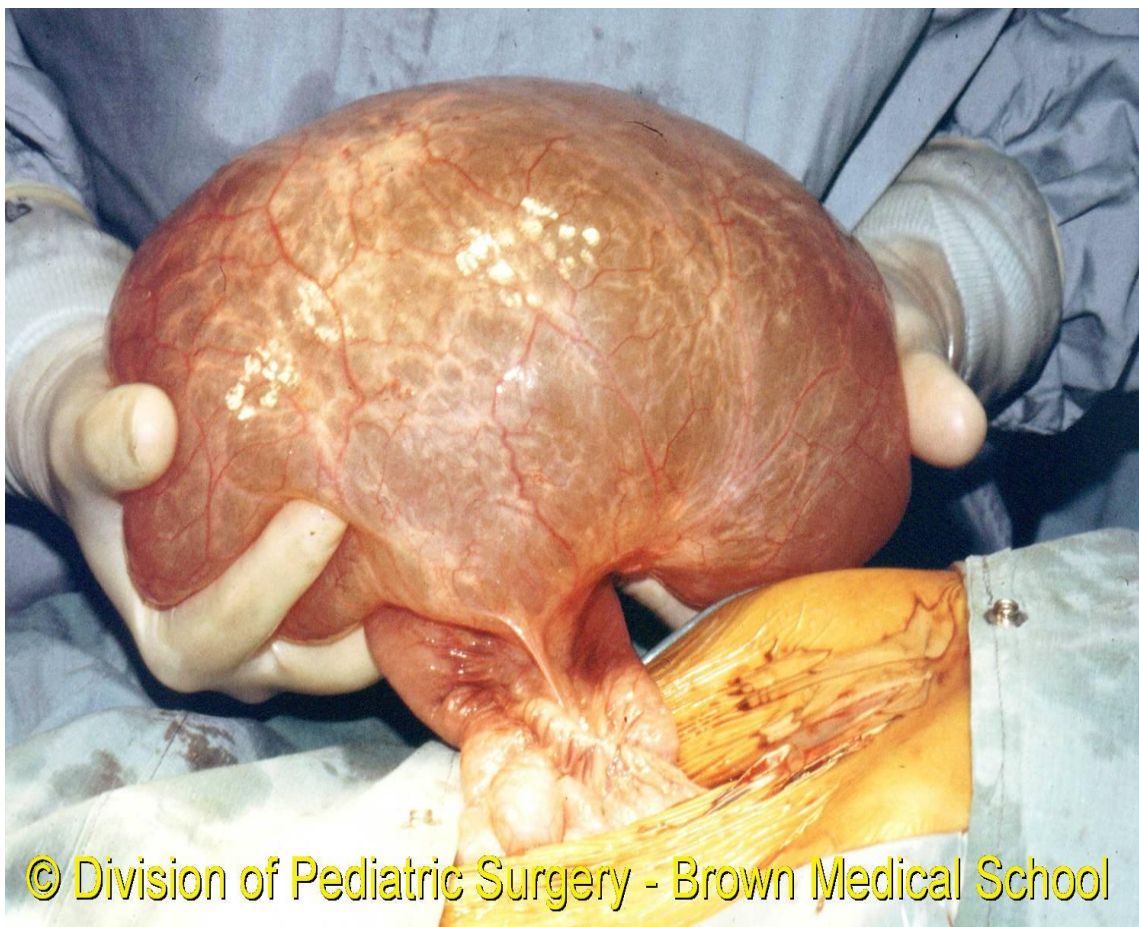


Рисунок 5 – Опухоль Вильмса при проведении оперативного вмешательства.

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 полой вены наблюдаются до 6% и в 50% случаев они протекают бессимптомно.

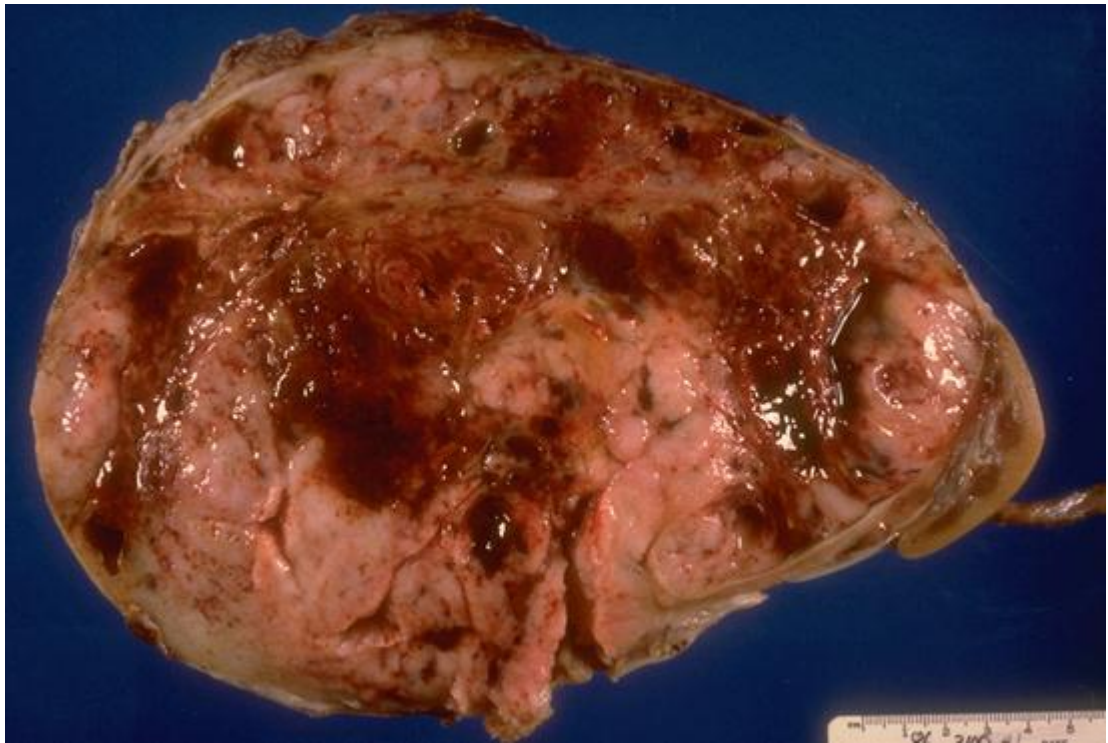


Рисунок 6 – Макропрепарат опухоли Вильмса.

Дооперационное УЗ исследование обычно идентифицирует тип тромба в нижней полой вене:

1. нефиксированные (свободно флотирующие) тромбы (удаляют после кавотомии);
2. фиксированные со стенкой вены (удаляют с помощью специальных балонных катетеров Fogarty);
3. инфильтрирующие стенки вены (необходима резекция вены);
4. 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 лучевых терапевтов было отмечено, что нефробластома радиочувствительная опухоль. В первом SIOP исследовании лучевая терапия применялась в предоперационном периоде. Оно 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 после операционном 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 зоны, в случаях сомнительной радикальности операции дополнительно облучаются ограниченным полем еще 10 - 15 Гр, если опухоль не относится к категории «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). Пионерами использования дактиномицина, как адьювантного лечения при нефробластоме, были Farber и его коллеги в 60-ые годы. Затем стал широко применяться еще один активный противоопухолевый препарат - винкристин. Позже была доказана эффективность адриамицина при нефробластоме. Последние годы также используется ифосфамид, карбоплатин и VP-16. Использование химиотерапии при нефробластоме резко улучшило результаты лечения.

Современные лечебные схемы позволяют получить хорошие результаты практически во всех странах мира. В целом, общая пятилетняя

выживаемость составляет 80 – 90 %. По данным ГУ «РНПЦДОГ» 5-ти летняя выживаемость детей с нефробластомой составила в 2001-2006 гг. 88,7%.

Нейробластома: распространенность, клиника, диагностика, лечение

Нейробластома - один из видов злокачественных опухолей, возникает из приморбидных клеток нервного гребешка, из которых в норме образуется мозговой слой надпочечников и симпатические ганглии, встречается обычно у младенцев, детей и очень редко у детей старше 10 лет.

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 и затем тщательно изучаются под микроскопом для выяснения нет ли там участков ганглионейробластомы. В случае установления диагноза ганглионевромы дополнительное лечение не требуется. Напротив, ганглионейробластомы лечат так же, как и нейробластомы.

Распространенность. Нейробластома является самой частой опухолью у младенцев и занимает четвертое место по частоте среди всех злокачественных опухолей у детей более старшего возраста, после острых лейкозов, опухолей центральной нервной системы и злокачественных лимфом, и составляет 7 %. 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 % случаев – 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 случаев опухолей у мальчиков приходится 5 случаев у девочек [1-3]. Заболевания, ассоциируемые с нейробластомой, перечислены в таблице 4.

Таблица 4 – заболевания, ассоциируемые с нейробластомой.

Заболевания
1. Нейрофиброматоз
2. Болезнь Гиршпрунга с ангиональной толстой кишкой
3. Гетерохромия при шейной нейробластоме
4. Случаи феохромоцитомы в семье
5. Синдром фетального гидантоина
6. Алкогольный синдром плода
7. Незидиобластоз

Частота *in situ* нейробластом составляет 1 случай на 259 аутопсий у детей в возрасте до 3-х 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 плаценту.

В Республике Беларусь грубый показатель заболеваемости составил 0,70 на 100.000 детского населения [3]. 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 в возрасте до 3-х лет – 72,5 % [1,8].

Клинические признаки. 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 обнаружение опухоли в животе, что 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 приводит к слабости, онемению и параличу нижних конечностей.

У каждого четвертого больного возможно повышение температуры. Иногда у больных возникает отек нижних конечностей и мошонки за счет сдавления кровеносных и лимфатических сосудов в области малого таза. В ряде случаев растущая опухоль может привести 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 привести к нарушению дыхания или глотания. В результате сдавления нервов в грудной полости и на шее могут возникнуть 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, может указывать на поражение кожи опухолевым процессом. Из-за вовлечения в процесс костного мозга, производящего клетки крови, у ребенка могут снизиться все показатели крови, что может вызвать 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 – опухоли верхних отделов грудной клетки: одышка, легочные инфекции, дисфагия, сдавление лимфатических протоков, синдром Горнера; опухоли нижних отделов грудной клетки обычно протекают бессимптомно;

брюшная полость – анорексия, рвота, боли в животе, пальпируемые опухолевые массы, множественные метастазы в печень с респираторным дистрессом или без него (особенно часто встречается у н/р);

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, параплегии, сколиоз, дисфункция мочевого и анального сфинктера;

лимфатические узлы – увеличение;

костная ткань – боль, хромота, раздражительность ребенка при наличии метастазов в костный мозг и кости;

легкие – частота поражения составляет 0,7 %;

головной мозг – очень редки метастазы.

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, наличием постоянного жидкого стула. Указанные изменения носят название паранеопластических синдромов.

Паранеопластические проявления.

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.

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.

Острая миоклоническая энцефалопатия: синдром опистоклонуса и миоклонуса, характеризующийся внезапными приступами быстрых произвольных движений глазных яблок во всех направлениях (опсиклонус), 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. При наличии неблагоприятных биологических признаков опухоли прогноз плохой. Очень часто возникает хронический неврологический дефицит, включающий задержку когнитивных и моторных функций, задержку развития речи и нарушение поведения.

Все дети с наличием паранеопластического синдрома должны быть обследованы на наличие нейробластомы, поскольку 30 % из них имеют скрыто протекающую опухоль из клеток нервного гребешка. Методы обследования, помогающие установить наличие нейробластомы: сканирование с метайодбензингуанидином, сканирование 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. Они 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-х 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. Характеризуются следующими признаками:

1. Множественными метастазами в печень.
2. IVS стадией нейробластомы.
3. Подкожными узелками.
4. Поражением костного мозга.
5. Массивными кровоизлияниями в опухоль.
6. 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 % повышен уровень катехоламинов в моче.

При IVS стадии заболевания иногда встречаются следующие неблагоприятные биологические признаки:

1. Диплоидность клеток (18 %).
2. Амплификация N-тус (9,5 %).
3. Неблагоприятное гистологическое строение (10 %).

Эти неблагоприятные признаки, прямо коррелирующие с плохим клиническим исходом, имеются только у 20 – 25 % больных с IVS стадией заболевания. Для IVS стадии обычно характерны спонтанное созревание и регрессия. Дети до 2-х месячного возраста с IVS стадией нейробластомы обладают высоким риском развития гепатомегалии и мультиорганной

недостаточности, которые приводят к фатальному исходу. Новорожденные, умирающие от 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 таблице 5 показано возникновение функциональной недостаточности в зависимости от степени гепатомегалии, и дана ее оценка в баллах.

Таблица 5 – 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	1
	Тяжелая	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	1
	Тяжелая	2
<i>Венозный возврат:</i> 1. Отек ног. 2. Отеки ног с отеком мошонки и/или отеком области крестца.	Легкая	1
	Тяжелая	2

Продолжение таблицы 5

<i>Со стороны почек:</i>		
1. Олигурия с объемом выделяемой мочи менее 2 мл/кг/час.	Легкая	1
2. Олигурия с признаками почечной недостаточности и повышением уровней азота, мочевины и креатинина	Тяжелая	2
<i>Со стороны печени:</i>		
1. Тромбоцитопения/ДВС-синдром с уровнем тромбоцитов менее 50.000/мм ³	Тяжелая	2

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

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

1. Новорожденным с IV S опухолью и 1 баллом.
2. Более старшим детям с 2 и более баллами.

Лечение должно быть индивидуальным. Оно включает: применение циклофосфида, доксорубина, винкристина (50 %-я доза), этопозиды 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 нейробластому. 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 таких клеток 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.

Классификация нейробластомы:

Стадия I: локализованная опухоль, удаленная широким иссечением полностью, с (или без) микроскопическими признаками резидуальной опухоли (край отсечения), 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 (или без) полным широким удалением. 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 (или без) поражением регионарных лимфоузлов; или локализованная, унилатеральная опухоль с поражением контрлатеральных лимфоузлов; или срединнорасположенная опухоль с билатеральным распространением, либо инфильтративно растущая, либо 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 если:

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

Либо:

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

Диагностика. Проведенные исследования показали, что скрининг (проведение обследования при отсутствии симптомов заболевания) у детей с целью ранней диагностики нейробластомы не имеет ценности. 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 созревали и, возможно, никогда и не были бы диагностированы. По той же причине считается, что такой скрининг не приведет к снижению смертности от нейробластомы.

Более того, современные методы скрининга не являются столь специфичными, как бы хотелось. Из двух детей с подозрением на нейробластому, по данным скрининга, лишь в одном случае действительно имелась 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 ультразвукового исследования (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 потребуется дополнительное обследование, включая анализы крови и мочи, микроскопическое изучение ткани, а также использование методов изображения: компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), сканирования и пр.



Рисунок 7 – Компьютерная томография нейробластомы с выраженной кальцинацией.

Такое дополнительное обследование необходимо, так как многие симптомы нейробластомы могут быть вызваны другими опухолями и неопухолевыми заболеваниями.



Рисунок 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 катехоламины разлагаются на метаболиты, которые затем выводятся с мочой. В 90% случаев клетки нейробластомы вырабатывают такое количество катехоламинов, которое можно обнаружить в моче с помощью специальных методов. Обычно определяют два основных метаболита катехоламинов: гомованилиновую кислоту (ГВК) и ванилилминдальную кислоту (ВМК). 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 при обнаружении клеток нейробластомы при микроскопическом исследовании. Иногда клетки нейробластомы можно спутать с клетками других опухолей детского возраста. В этом случае используется иммуногистохимическое исследование опухоли после специальной обработки антителами. Эти антитела 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. В таблице 6 суммированы методы обследования детей с подозрением на нейробластому.

Таблица 6 – методы обследования, рекомендуемые для определения распространенности опухолевого процесса.

Локализация опухоли	Рекомендуемые методы обследования
Первичная опухоль	КТ и/или МРТ с трехмерными измерениями, по возможности с метайодобензилгуанидином (MIBG-сканирование)*.
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).

Продолжение таблицы 6

Костная ткань	МВВГ-сканирование; в случае невозможности его выполнения или при отрицательном результате выполняется сканирование с ⁹⁹ Tc. При положительных результатах сканирования рекомендуется рентгенография костей.
Лимфатические узлы	Осмотр (выявление пальпируемых лимфоузлов), подтвержденный гистологическим исследованием. При пальпируемых лимфоузлах выполняется КТ с трехмерным изображением.
Брюшная полость/печень	КТ и/или МРТ.
Грудная клетка	Рентгенография грудной клетки в передне-задней и боковой проекциях. При положительных результатах или в случае распространения опухолевых масс из брюшной полости в грудную клетку необходимо выполнить КТ и/или МРТ.
Биохимическое исследование	Ферритин плазмы, лактатдегидрогеназа, нейронспецифическая энолаза плазмы должны быть определены в каждом случае.
Молекулярно-биологические и цитогенетические исследования	Плоидность ДНК, N-тус антиген амплификация (количество копий) и цитогенетическое исследование мазков отпечатков первичной опухоли должны быть определены на этапе первичной диагностики

*- для уточнения локализации метастазов

Лечение нейробластомы у детей. Метод лечения зависит от стадии опухоли, возраста ребенка, а также прогностических факторов. Лечение включает операцию, применение химиотерапии и/или лучевой терапии, 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, описаны в таблице 7.

Таблица 7– факторы, обладающие прогностической значимостью при нейробластомах у детей.

Факторы	Прогноз
<i>Гистология</i>	Благоприятное гистологическое строение лучше, чем неблагоприятное гистологическое строение
<i>Возраст</i>	У детей до 2–х лет благоприятнее прогноз, чем старше 2–х лет на момент диагностики*
<i>Уровень нейрон-специфической энлазы</i>	Нормальный уровень (1-100 нг/мл) благоприятнее, чем повышенный уровень (>100 нг/мл)
<i>Уровень ферритина</i>	Нормальный уровень (0 – 150 нг/мл) благоприятнее, чем повышенный (>150 нг/мл)
<i>Соотношение ВМК/ГМК</i>	Высокое (>1) благоприятнее, чем низкое (<1)
<i>Стадия</i>	I, II или IVS лучше, чем III и IV**
<i>Локализация первичной опухоли</i>	Шея, заднее средостение или малый таз благоприятнее, чем брюшная полость
<i>Захват опухолью галлия</i>	Отсутствие благоприятнее, чем присутствие
<i>Амплификация гена N-тус</i>	1 копия гена N-тус благоприятнее, чем более 1 копии гена N-тус***
<i>ДНК-анализ опухоли с помощью проточной цитометрии</i>	Благоприятный исход заболевания отмечается при анеуплоидных стволовых клетках с малым процентным содержанием опухолевых клеток в S-, G2- и M-фазах клеточного цикла ****

Продолжение таблицы 7

<p><i>Иммуноцитологическое обнаружение метастазов в костном мозге</i></p>	<p>Иммуноцитологический анализ аспирата костного мозга более чувствителен по сравнению с традиционным методом выявления опухолевых клеток, его результаты имеют прогностическое значение*****</p>
<p><i>Уровень Р-гликопротеина в опухолевых клетках на момент диагностики</i></p>	<p>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 %.</p>
<p><i>Экспрессия гена рецепторов фактора роста нейронов</i></p>	<p>Высокий уровень матричной РНК гена рецепторов фактора роста нейронов предвещает благоприятный исход заболевания.</p>
<p><i>Уровень ЛДГ</i></p>	<p>Низкий уровень ЛДГ (<1500 ЕД/мл) благоприятнее, чем высокий уровень ЛДГ (> 1500 ЕД/мл).</p>
<p><i>Нейропептид Y</i></p>	<p>Уровень нейропептида Y в плазме учитывается при диагностике и раннем определении рецидивов нейробластомы.</p>
<p><i>Экспрессия Na-ras p 21</i></p>	<p>Агрессивные опухоли характеризуются низкой экспрессией Na-ras p 21; высокий уровень экспрессии Na-ras p 21 коррелирует с более высоким уровнем безрецидивной выживаемости.</p>
<p><i>Онкоген BCL-2</i></p>	<p>Наличие онкогена ассоциировано с неблагоприятным прогнозом: это новый класс онкогенов, которые ингибируют экспрессию клеток нейробластом (апоптоз), делая их резистентными к химиотерапии.</p>

Продолжение таблицы 7

<i>Теломеразы</i>	Увеличение активности теломераз отмечается при более агрессивных опухолях. Наличие делеции хромосомы 1p ассоциировано с худшей выживаемостью.
-------------------	---

*выживаемость для детей до года составляет 82 %, 1 – 2 года – 32 % и старше 2 лет – 10 %.

**уровень выживаемости при стадии I равен 80 – 90 %, при стадии II – 60 – 80 %, при стадии III – 30 – 50 %, при 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 чем 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.

*** - выживаемость в зависимости от количества копий гена N-тус следующая: дети II и IVS с одной копией имеют 98 % - й уровень выживаемости, >1 копии – 0 %; со стадиями III и IV с одной копией – 65 %, >1 копии – 0 %.

**** 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 %.

***** уровень выживаемости в соответствии с иммуноцитологическим обнаружением нейробластов на 100.000 клеток костного мозга: 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 наличие 1 – 20 опухолевых клеток – 35 %, более 20 опухолевых клеток – 15 %; для всех детей до 12-ти месячного возраста с IV стадией заболевания при отсутствии опухолевых клеток – 75 %, более 20 опухолевых клеток – 0 %.

Фактор риска - это то, что увеличивает вероятность возникновения опухоли. Единственным известным фактором риска при нейробластоме является наследственность. Полагают, что люди очень редко наследуют риск развития нейробластомы. Только в 1-2% случаев диагностируется семейная форма нейробластомы, т.е. возникновение опухоли у ребенка, в семье которого имелись случаи этого заболевания. Средний возраст больных на момент диагностики семейных случаев нейробластомы составляет 9 месяцев. Это меньше возраста больных со спорадическими (не наследуемыми) случаями опухоли. 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 возникла в нескольких местах, то можно предположить семейную форму заболевания. Метастазы нейробластомы могут возникать как при семейных, так и спорадических случаях опухоли.

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.

У некоторых онкологических больных имеются мутации (изменения) ДНК, которые они унаследовали от одного из родителей, что повышает риск развития опухоли. Некоторые полагают, что некоторые семейные случаи нейробластом возникли в результате наследуемых мутаций гена, угнетающего опухолевый рост.

Большинство нейробластом не являются следствием наследуемых мутаций ДНК. Они 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, не известны.

В настоящее время не существует рекомендаций по предотвращению развития нейробластомы, так как 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 таблице 8 показано определение групп риска при лечении нейробластом, основанное на клинических и биологических характеристиках опухоли.

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

Группа промежуточного риска. Больным с этой группой риска 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. Для этой группы пациентов 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-цисретиноидная кислота, назначаются в течение 6 месяцев после прекращения терапии. К сожалению, у некоторых больных после лечения нейробластомы может возникнуть рецидив (возврат) болезни после первичного лечения. Лечение в этом случае зависит от многих

факторов, включая группу риска и место рецидива, и может включать операцию и химиотерапию.

Таблица 8 – определение групп риска у больных с нейробластомами в соответствии с клиническими и биологическими факторам.

Стадия (INSS ¹)	Возраст (лет)	Статус по N-тус	гистологическое строение по классификации Шимада	ДНК-плоидия	Группа риска
I, IIA, IIB	0-21	Любой	Любое	Любая	Низкая
	<1	Любой	Любое	Любая	Низкая
	>1-21	Отсутствие амплификации*	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 INSS – международная система определения стадий нейробластом

	<1	Отсутствует амплификация	Любое	1	Средняя
	<1	Отсутствует амплификация	Неблагоприятное	Любая	Средняя
	<1	Амплификация	Любое	Любая	Высокая

*- количество копий N-тус < 10.

** - количество копий N-тус >10

При лечении нейробластомы применяются все три метода противоопухолевого лечения: химиотерапия, лучевая терапия и хирургический метод. В лечении больных с локализованными I и II стадиями чаще всего бывает достаточным радикальное удаление опухоли. Наличие микроскопической резидуальной опухоли, по данным многих авторов, практически никогда не ведет к возникновению рецидива или к 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 II стадией необходимо дополнительно к удалению опухоли 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 до возможности ее радикального удаления. 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, которые составляют большинство больных, имеют худший прогноз, 5-летняя выживаемость даже при использовании современных программ химиотерапии составляет не более

20%. Прогностическую роль для больных с IV стадией нейробластомы имеет локализация метастазов: дети, имеющие метастазы только в отдаленные лимфатические узлы имеют гораздо лучший прогноз, чем больные с костными метастазами. В лечении этой группы больных с крайне неблагоприятным прогнозом даже использование высокодозной химиотерапии (мелфалан, вепезид) и тотального облучения тела с аутологичной трансплантацией костного мозга не принесло 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 и 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%), по стадиям: I стадия - 100%, II стадия - 94%, III стадия - 60% (57-67%), IV стадия - 10-20%. IVS стадия - 75%.

Хирургическая тактика.

1. Первичная опухоль: оправдана полная резекция опухоли, если ее удаление не сопряжено с риском тяжелых повреждения жизненно важных структур.
2. Допустима частичная резекция опухоли или ее биопсия, если радикальное иссечение сопряжено с повреждением жизненно важных структур.
3. Первичная опухоль и регионарные лимфоузлы: если опухоль велика и невозможно радикальное ее удаление, она трактуется как 3 стадия с метастазами в лимфоузлы и проводится химиотерапия по протоколу.
4. Лимфоузлы: необходимо тщательное, методичное иссечение 2 –3 лимфоузлов для исследования, их четкая маркировка в зависимости от места расположения опухоли.

5. Биопсия печени: показана для пациентов с забрюшинной локализацией опухоли, если у хирурга во время операции возникает подозрение на ее поражение

6. Первичная опухоль после 5 курсов терапии: все пациенты должны быть подвергнуты операции за исключением:

- пациентов с прогрессированием процесса на фоне терапии.

- пациентов в состоянии полной ремиссии после первичной операции, с доказанной рентгенологически ремиссией после 5 блоков терапии.

7. Хирургическое лечение после 5 блока терапии выполняется на 2–3 неделе.

Роль операции – доказать состояние полной ремиссии, либо радикально удалить остаточную опухолевую массу, либо минимизировать ее проявления. Важность 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, выполнимо в большинстве случаев. Однако, удаление опухоли en bloc с жизненно важными органами не должно выполняться. Остаточная опухоль должна тщательно маркироваться для планирования дистанционной лучевой терапии.

8. Послелучевая хирургическая тактика. Пациенты с остаточной опухолью после проведения лучевой терапии могут быть подвергнуты третьей операции. Она может быть выполнена после 7 блока терапии (final OPES&OJES courses).

У многих детей с нейробластомой высокая вероятность излечения после проведения 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 с помощью 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 проведенного 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 возникновения второй опухоли. Однако в некоторых случаях применение интенсивного лечения (химиотерапии или облучения) 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. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь // Н.Н. Савва, А.А. Зборовская, О.В. Алейникова // Минск. – 2008. – 182 с.
2. Бударин М.А., Румянцев А.Г. Новые подходы и перспективы лечения некоторых видов сарком нейроэктодермального гистогенеза у детей // http://ill.ru/cgi-bin/form.news.prn.pl?c_article=108. - 2001. - 14 с.
3. Двойрин В.В., Дурнов Л.А. Сравнительная заболеваемость злокачественными новообразованиями детского населения стран мира. // М.: ОНЦ РАМН. - 1995. - С. 151-162.
4. Breslow N., Olshan A., Beskwith J.B., Green D.M. Epidemiology of Wilms Tumor // *Med. Ped. Oncol.* – 1993. – Vol. 7. – P. 886 – 889. (6)
5. Coppes M.J., Campbell C.B., Williams B.R. The role of WT1 in Wilms tumorigenesis // *FASEB J.* – 1993. – Vol. 7. – P. 886 – 889. (7)
6. Kramarova E., Parkin A. International incidence of childhood cancer. Vol. II. // IARC, scientific publication. - 1998. - N.144. - Lyon. - 380 p.
7. Parkin D.M., Stiller C.A., Draper G.J. et al. International incidence of childhood cancer. // IARC scientific publications N 87. - 1988. - Lyon. - 302 p.
8. Principles and practice of pediatric oncology / Edited by Philip A. Pizzo, David G. Poplack; with 124 contributors. – 2 nd ed. – 1996. – P. 713 – 767.
9. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. – California: Academia Press, 2000.

Оглавление

Введение	3
1. Нефробластома: распространенность, этиология, клиника, диагностика, лечение	4
1.1. распространенность	5
1.2. генетика	5
1.3. эмбриология	10
1.4. критерии анаплазии	11
1.5. клиника (признаки и симптомы)	12
1.6. диагностика	15
1.7. стадирование	19
1.8. принципы лечения	21
1.8.1. основные принципы хирургического лечения	22
1.8.2. роль лучевой терапии в лечении	24
1.8.3. роль химиотерапии в лечении	25
2. Нейробластома: распространенность, клиника, диагностика, лечение	26
2.1. распространенность	26
2.1.1 клинические признаки	28
2.1.2 анатомические локализации	29
2.1.3 неспецифические системные проявления	30
2.1.4 паранеопластические проявления	30
2.2. неонатальные нейробластомы	32
2.3. классификация	35
2.4. диагностика	36
2.5. лечение	40
3. Литература	51