Арутюнян Андрей Андреевич[1], Бекетов Алексей Алексеевич[2]
[1] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь)
[2] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского", Медицинская академия им. С.И. Георгиевского (Симферополь), кафедра патологической анатомии с секционным курсом, ассистент
Эл. почта: beketov.al.al.@mail.ru

Некоторые аспекты клинико-морфологической диагностики нефробластомы

Аннотация
Эмбриональные опухоли в структуре опухолей детского возраста составляют их большую часть, что обусловливает целесообразность изучения их этиопатогенетических особенностей, разработки новых методов ранней диагностики и эффективного лечения. Самой распространенной из них является нефробластома. В статье рассмотрены основные аспекты современных представлений об этиологии и патогенезе, клинико-морфологических и диагностических признаках, лечении нефробластомы.
Ключевые слова: нефробластома, опухоль Вильмса, мутация, наследственные синдромы.

Нефробластома (опухоль Вильмса, НБ) – это наиболее часто встречаемая первичная опухоль почек детского возраста. Согласно статистическим данным на опухоль Вильмса приходится от 5 до 7 случаев на 1 миллион детей в возрасте от 1 до 14 лет и казуистические случаи среди взрослого населения, а среди всех злокачественных новообразований – до 6-7 %.

НБ редко встречается у детей до 6 месяцев и после 7 лет, пик заболеваемости приходится 2-3 года. В Российской Федерации уровень заболеваемости нефробластомой достигает 8% и более. В данный момент нефробластома занимает 4-е место среди злокачественных опухолей детского возраста, уступая саркомам, лейкозам, а также опухолям ЦНС. Показатели заболеваемости у детей женского и мужского пола фактически равны. Неутешительным фактом является то, что примерно у 20-25 % детей с нефробластомой на момент окончательной постановки диагноза выявляется уже 4 стадия. Данный факт объясняется стертыми клиническими проявлениями, игнорированием появляющийся симптоматики и несвоевременной диагностикой [1,2].

За последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в изучении этиологии развития нефробластомы. Было выявлено, что развитие НБ связано с нарушениями эмбриогенеза почки, а ключевая роль принадлежит генетическим нарушениям. Развитие НБ происходит согласно двухступенчатой теории канцерогенеза [3]. Начальные изменения (мутация) происходят в половой клетке и передаются из поколения в поколение – все клетки организма будут нести эту мутацию (первая ступень). Мутация альтернативного гена в гомологичной, но уже соматической клетке ткани, приведет к переходу гена из гетерозиготного состояния в гомозиготное (вторая ступень), что будет являться важной причиной злокачественного перерождения клеток. Потеря гетерозиготности, приводит к деактивации тканеспецифичного опухолевого гена-супрессора, это будет началом инициации малигнизации клетки [4].

Нефробластома может быть представлена как самостоятельное идиопатическое заболевание, может иметь наследственное и ненаследственное происхождение, а также может быть ассоциирована с наследственными

синдромами. Наследственно детерминированный вариант НБ встречается примерно в 40% случаев, в большинстве случаев такие мутации, возникают de novo [3].

Семейные варианты НБ встречаются очень редко и по данным различных источников составляют до 3%.[5] В ряде случаев НБ ассоциирована с наследственными синдромами, наиболее часто встречаемые наследственные синдромы, связанные с НБ, это синдром WAGR, синдром Виндемана-Беквита, синдром Денис-Драша. Изучение данных наследственных синдромов позволило сформировать группы риска. WAGR синдром включает в себя следующие нарушения: аниридия, причем в сочетании с НБ, как правило, двухсторонняя и полная, пороки развития мочеполовой системы, умственная отсталость и др. Цитогенетическое исследование больных выявило частую интерстициальную делецию короткого плеча 11 хромосомы с утратой сегмента 11p12-p13. Фрагмент, подвергающийся делеции при данном синдроме, представляет собой определенное количество сцепленных генов, включающих ген-супрессор НБ (WT1), а также ген аниридии (PAX6). Риск развития НБ при данном синдроме составляет приблизительно 30-32% [6-8].

Синдром Денис-Драш характеризуется врожденной нефропатией, которая впоследствии приведет к почечной недостаточности, а также интерсексуальным развитием половых органов (в частности, у лиц женского пола превалируют аномалии внутренних половых органов, тогда как наружные абсолютно нормальны). При данном синдроме цитогенетическое исследование выявило точечную негативную доминантную мутацию гена WT-1 [9].

Синдром Виндемана-Беквита клинически проявляется макросомией, висцеромегалией, макроглоссией, гемигипертрофией, кистами в мозговом слое надпочечников, эмбриональными опухолями, в том числе и НБ. Цитогенетическое исследование выявило потерю гетерозиготности в независимом от гена WT-1 локусе хромосомы 11p15, что позволило предположить существование в геноме ещё одного гена-супрессора НБ, маркируемого как ген WT-2. Кроме того, у больных со спорадическими случаями данного синдрома выявляется потеря материнских аллелей в сочетании с отцовской дисомией. Данный факт, несомненно, подтверждает роль геномного импринтинга в генезе НБ. В его основе лежат специфические изменения, происходящие во время формирования женских и мужских гамет, при которых два гомологичных участка будут наследоваться от одного родителя. Существует гипотеза, что генетическая мутация и импринтинг являются эквивалентами. Исходя из данной гипотезы, импринтинг может являться новым и весьма значимым механизмом в процессе развития НБ.

Таким образом, НБ нередко встречается у детей с врожденными аномалиями развития. К настоящему времени молекулярно-генетический механизм развития опухоли Вильмса до конца неясен, однако с уверенностью можно говорить, что опухоль генетически и этиологически гетерогенна [10].

На данный момент наиболее распространенной классификацией является международная система PTNM, усовершенствованная в 1993 г., учитывающая клинические, радиологические и гистологические данные, что позволяет более точно прогнозировать течение и исход заболевания [11].

Обычно НБ определяется при пальпации или визуализации как объемное патологическое новообразование в брюшной полости. Опухоль Вильмса длительно протекает бессимптомно. Только в 20% случаев регистрируются боли в животе, микрогематурия проявляется в 25 % случаев, макрогематурия менее чем в 10% случаев, гипертензия приблизительно в 25% случаев.

Диагностика основана на выявлении типичных признаков и исключения других заболеваний. Дифференциальную диагностику проводят с различными пороками

развития почек, нейрогенными и другими опухолями забрюшинного пространства, опухолями печени.

Ведущим методом точной диагностики нефробластомы остается морфологическое исследование.

Гистологические строение НБ весьма полиморфно, превалируют многокомпонентные формы. Наиболее часто встречаемыми компонентами являются бластемные клетки и низкодифференцированные тубулярные структуры. В основном опухоль построена из солидных гнезд бластемных клеток (бластемный вариант) или из канальцевых структур (эпителиальный вариант), но в большинстве опухолей встречается смешанное бластемно-эпителиальное строение. Строма представлена примитивными коллагеновыми волокнами и фибробластами. Также следует отметить, что наряду с канальцевыми структурами и бластемными клетками присутствуют жировые клетки, элементы поперечнополосатой и гладкой мускулатуры, редко, хрящевая и костная ткани, ганглиозные клетки. Мезенхимальный и стромальный варианты опухоли протекают наиболее благоприятно. Редкими неклассическими разновидностями опухоли Вильмса, являются рабдомиоматозная и саркоматозная формы. В структуре рабдомиоматозной НБ превалируют поперечнополосатые мышечные клетки, которые являются аналогами фетальной скелетной мускулатуры. Между ними определяются вкрапления фиброзной ткани, жировых клеток, недифференцированных бластемных клеток. Также встречаются тубулярные структуры. Эта форма НБ в большинстве случаев двусторонняя и относительно редко метастазирует в другие органы. Саркоматозная форма НБ, способна достигать больших размеров, во многом превышая массу почки. Гистологически НБ в данном случае состоит из клеток саркоматозной природы, имеющих овальную или полигональную форму. Изредка между ними присутствуют канальцевые структуры. Остается открытым вопрос, являются ли тубулярные структуры опухолевым компонентом или же предшественниками нефрона. При данной форме опухоли, метастазирование часто происходит в кости [12].

В качестве дополнительных диагностических процедур с целью первичного выявления и определения стадии развития применяют инструментальные и лабораторные методы.

Среди инструментальных методов следует отметить ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием, магнитно-резонасную томографию брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением и без него, реносцинтиграфию, ангиографию.

Лабораторные методы, помогающие в постановке диагноза, включают общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определение уровня катехоламинов крови и мочи.

Для лечения НБ применяют комплексный подход. Терапевтическая схема предполагает сочетание химиотерапии, туморнефроуретерэктомии и лучевой терапии согласно протоколу SIOP 2001.

При выполнении своевременной программной терапии, прогноз НБ является благоприятным. Несомненно, он зависит от стадии заболевания и гистологического варианта, но независимо от прогностических факторов пятилетняя выживаемость составляет около 90 % [13].

Заключение. За последние десятилетия частота выявления детской онкопатологии выросла в разы. В структуре онкозаболеваний детского возраста на первых местах продолжают оставаться дизонтогенетические новообразования. Нефробластома имеет стертую неспецифическую клиническую картину, что зачастую приводит к

поздней диагностике, несвоевременному лечению и, как следствие, неблагоприятному прогнозу. Вместе с тем, опухоль имеет весьма характерную гистологическую структуру, что позволяет с высокой вероятностью установить правильный диагноз при выполнении биопсии. Вот почему знание клинико-морфологических особенностей опухоли Вильмса и настороженность врачей-педиатров в отношении данной патологии могут способствовать грамотному назначению диагностических и терапевтических процедур, а значит и снижению смертности при нефробластоме.

Ссылки на источники

1. Современные аспекты организации детской онкологической помощи в Российской Федерации / М.И. Давыдов, Л.А. Дурнов, В.Г. Поляков и др. // Детская онкология. - 2002. - С.6-8.
2. Дурнов Л.А. Нефробластома. Опухоль Вильмса в свете проблем детской онкологии/ Л.А. Дурнов // Российский вестник перинатологии и педиатрии - 1995. - №4. - С.10-13.
3. Knudson A.G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma / A.G. Knudson // Proc. Natl. Acad. Sci. - USA. - 1971. - Vol.68. - P. 820-823.
4. Expression of recessive allele by chromosomal mechanisms in retinoblastoma / W. Cavenee, P.T. Drayja, R.A. Phillips et al. //Nature. - 1983. - Vol.305. - P. 779-784.
5. Сотникова Е.Н. Медико-генетическое консультирование и принципы формирования "групп риска" в детской онкологии: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.14 / Сотникова Елена Николаевна; [Место защиты: Всесоюзный онкологический научный центр]. - Москва, 1987. - 48 с.
6. Coppes M.J. The genetics of Wilms' tumor / M.J. Copes // International Society of Paediatric oncology. -26-th: Meeting. Symposium of Genetic Predisposition to Childhood Cancer. – Paris, 1994. - P. 11-13.
7. Тератология человека. Руководство для врачей / И.А. Кириллова, Г.И. Кравцова, Г.В. Кручинский и др.; под ред. Г. И. Лазюка. - 2-е изд., перераб. и доп. - Ж: Медицина, 1991. - 480 с.
8. WT mutations contribute to abdominal genital system development and hereditary Wilms' tumor / J. Pelletier, W. Bruening, F.P. Li et. al. // Nature. - 1991. - Vol.353. - P. 431-434.
9. Coppes M.J. Denys-Drash syndrom: Relating a clinical disorder to genetic alteration in the tumorsuppressor gene / M.J. Coppes, V. Huff, J. Pellier // J. Pediat. - 1993. - Vol. 123. - P. 673-678.
10. Ferguson-Smith A.C. Genomic imprinting and cancer / A.C. Ferguson-Smith, W. Reak, A. Surani // Cancer Surveys. - 1993. - Vol. 9, №3. - P. 477-503.
11. Классификация злокачественных опухолей TNM / Шестое издание. - НПИ «Иероглиф», 2002. – С. 197-202.
12. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольянникова, Д.С. Саркисова: в 2 т. - 1993. - С. 142-145.