

УДК 616.61-018-006.6-036.22+616.6:[616.64+618.1]-006-091

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ (обзор литературы)

^{1,2}Е.С.Филимонова, ¹А.И.Алешкевич

¹Белорусский государственный медицинский университет,
пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь

²Минский городской клинический онкологический диспансер,
пр. Независимости, 64, 220013, г. Минск, Республика Беларусь

В обзоре приведены данные мировой статистики и Белорусского канцер-регистра по эпидемиологии почечно-клеточного рака, а также основные факторы риска развития злокачественного процесса почки и современные подходы к патоморфологической классификации опухолей уrogenитальной системы. Освещены основные показатели канцерспецифической выживаемости пациентов в зависимости от распространенности и гистологической степени злокачественности опухоли почки, а также рекомендации по использованию четырехуровневой системы градации почечно-клеточного рака.

Ключевые слова: эпидемиология почечно-клеточного рака; факторы риска развития опухоли почки; патоморфологическая классификация опухолей уrogenитальной системы; четырехуровневая система градации рака почки.

Эпидемиология почечно-клеточного рака.

В структуре общей онкологической заболеваемости процентное соотношение новых случаев выявления злокачественного процесса почки к опухолям иных локализаций составляет не менее 3%. Отмечается стойкий прирост показателя заболеваемости с ежегодным увеличением на 2%. В отчете Американского общества онкологов за 2018 год указано, что показатель заболеваемости почечно-клеточным раком (ПКР) в США сохраняет 2-ю позицию в структуре всей онкозаболеваемости мочевыделительной системы. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research of Cancer, IARC), в 2018 г. в мире было зарегистрировано 403262 новых случаев поражения почки опухолью (2,2% в структуре общей онкологической заболеваемости), тогда как число зарегистрированных случаев смерти с установленным патоморфологическим диагнозом почечно-клеточного рака составило 175098 (1,8%) [1–4].

Показатель канцерспецифической выживаемости пациентов с клинически локализованным почечно-клеточным раком, подвергшихся органосохраняющему хирургическому лечению, составляет более 95% [5]. Пик заболеваемости соответствует возрастному промежутку в 65–74 года (рис. 1). Мужчины страдают от этого заболева-

ния почти в 1,5 раза чаще, чем женщины [6, 7]. Главными причинами изменения основных статистических показателей по выявлению почечно-клеточного рака являются увеличение продолжительности жизни населения и широкое внедрение в клинические протоколы современных лучевых методов диагностики, позволяющих выявлять скрыто протекающие формы онкологического заболевания.

Изучение статистических данных Белорусского канцер-регистра в период с 2008 по 2017 гг. указывает на отсутствие статистически значимого изменения показателя смертности за анализируемый период, который остается стабильным, составив на конец 2017 г. 6 случаев на 100 тысяч взрослого населения. Показатели одногодичной летальности и отношения смертности к заболеваемости составили 14,7 и 22,9% соответственно. В 2017 г. под диспансерным наблюдением в Республике Беларусь состояли 16774 пациента с установленным диагнозом ПКР, а в структуре онкологической заболеваемости злокачественные новообразования почки заняли 7-е место у мужчин и 10-е место у женщин (рис. 2) [8].

За последние два десятилетия отмечается стойкое увеличение количества случаев выявления опухолевого поражения почки на ранней стадии заболевания, что влечет за собой необходимость

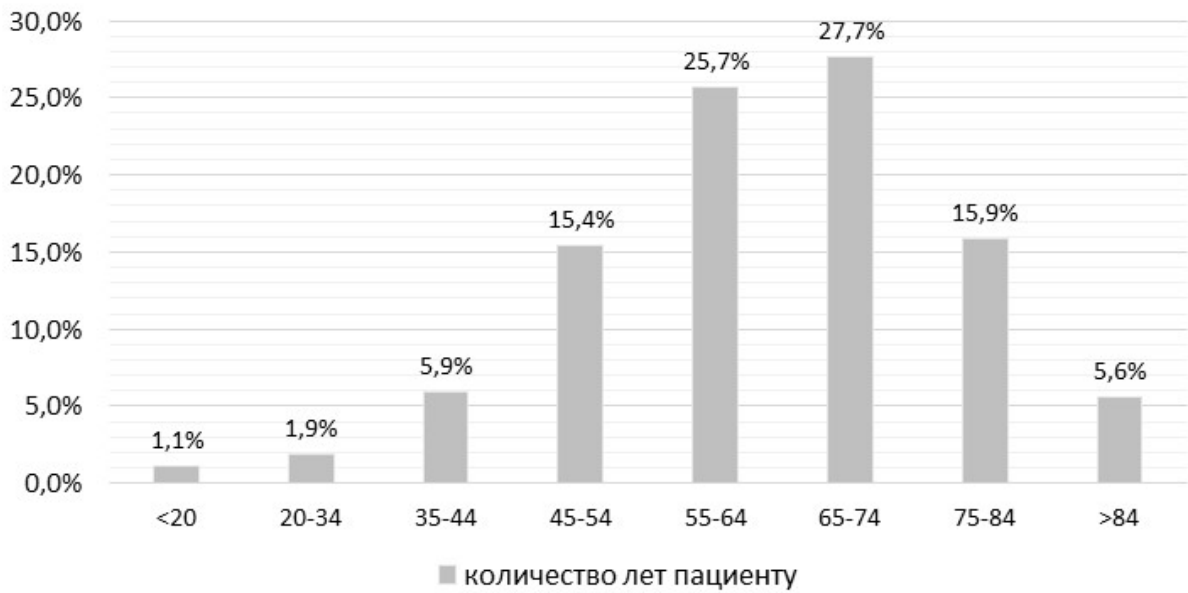


Рис. 1. Распределение показателя заболеваемости раком почки (в процентах) по возрастным интервалам в США (2012–2016 гг.)

адаптации потенциала современных визуализирующих методов исследования в алгоритмах диагностики и выбора тактики хирургического лечения данной патологии.

Основные факторы риска развития опухоли почки. Основные причины развития опухоли – курение и алкоголь, низкая физическая активность, высокое кровяное давление, избыточная масса тела, возраст пациента более 60 лет, отягощенный семейный анамнез, болезнь Гиппеля-Линдау и воздействие экзогенных канцерогенов. Одним из крупнейших проспективных ис-

следований по вопросу развития опухолевого процесса почки является работа К.Ф.Адамс с соавт., в которой представлены результаты анализа данных 320618 пациентов в сроки наблюдения с 1992 по 2003 гг. Ученые обнаружили зависимость между частотой развития опухолевого поражения почки и увеличением массы тела на 30 кг и более. Показатель относительного риска заболевания составил 2,02. Это может быть связано с более высокими концентрациями эстрогена, инсулина и факторов роста в жировой ткани пациента [1, 9].

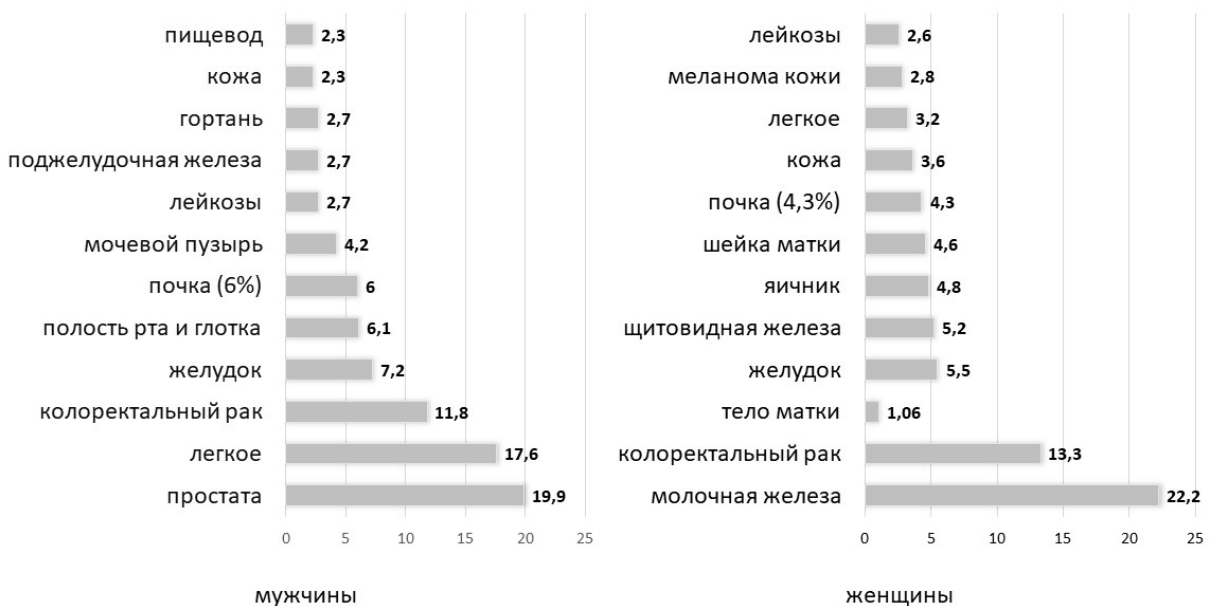


Рис. 2. Структура заболеваемости мужского и женского населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями в 2017 г. (в процентах)

Наличие в анамнезе хронической почечной недостаточности также сопряжено с повышенным риском развития опухоли почки. P.H.Weng с соавт., наблюдая за более чем 120000 пациентов с установленным диагнозом хронической болезни почек в течение 7 лет, установили, что относительный риск развития почечно-клеточного рака у пациентов, страдающих болезнью почек с развитием почечной недостаточности, составил 3,3 [10].

Оценка популяционного риска, проведенная в США, показала, что в 50% случаев причина появления опухоли почки остается невыясненной, поэтому дальнейшее исследование генетических нарушений может внести большой вклад в установление этиологии заболевания [11, 12].

Современные подходы к патоморфологической классификации опухолей уrogenитальной системы. Первое упоминание о раке почки относится к 1613 г., когда немецкий врач D.Sennert в работе «Practicae Medicinae» подробно описал злокачественный опухолевый процесс почки. В 1883 г. P.Gravitz дал описание опухоли почки как дополнительного объемного образования, исходящего из паренхимы органа. Впервые для опухолевого процесса почки было введено определение «гипернефроидный рак» или «гипернефрома» из-за внешнего сходства патологического образования с внутренней структурой надпочечника [13].

В настоящее время при микроскопическом изучении операционного материала врачи-патологоанатомы в основном пользуются классификацией опухолей уrogenитальной системы, утвержденной в 2004 г. Базируясь на современных рекомендациях Международного общества уропатологов (International Society of Urological Pathology, ISUP), пересмотревших подходы к патоморфологии и стадированию злокачественных заболеваний мочеполовой системы, а также учитывая результаты последних эпидемиологических, клинико-морфологических и молекулярно-генетических исследований, возникла необходимость разработки и принятия нового пересмотра классификации опухолей мочеполовой системы.

С 2016 г. вступило в силу 4-е издание морфологической классификации опухолей мочевыделительной и мужской половой систем, утвержденное на Международном согласительном съезде в 2015 г. [14]. Ниже перечислены основные изменения, внесенные в классификацию уrogenитальной системы:

при патоморфологическом исследовании мультилокулярной кистозной опухоли почки и светло-

клеточного почечно-клеточного рака рекомендовано изучать внутреннюю структуру новообразования почки по количеству элементов некроза, так как в первом случае клеточный состав опухоли имеет более высокую степень дифференцировки и не наблюдается массовая гибель злокачественных клеток, в связи с чем не происходит формирования метастазов и, как правило, заболевание имеет более благоприятное течение [15];

упразднена группа наследственных вариантов почечно-клеточного рака. Советом экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) принято решение о том, что большинство генетически обусловленных опухолей почки могут быть включены в определенную нозологическую группу, либо могут быть представлены в виде отдельных нозологий [15];

рекомендовано рассматривать почечно-клеточный рак с MiT-транслокацией в рамках одной нозологической группы по причине схожести иммуногистохимических и морфологических характеристик. Данный подтип опухоли чаще всего встречается у детей и подростков, реже бывает обнаружен в более позднем возрасте. На генетическом уровне данный подтип рака почки обусловлен образованием химерных генов с участием гена TFE3, который является иммуногистохимическим маркером при проведении дифференциальной диагностики с другими подтипами рака почки) [15];

информация о более низком метастатическом потенциале в случае тубулокистозного почечно-клеточного рака по сравнению с раком из протоков Беллини послужила основой для выделения первого подтипа рака в отдельную нозологическую группу (менее 1% в структуре всего ПКР) [15];

последние клинико-морфологические исследования доказали, что светлоклеточно-папиллярный вариант ПКР может возникнуть в неизменной почке и только ПКР, ассоциированный с приобретенными кистами почек, возникает на поздней стадии заболевания [15];

базируясь на результатах крупного международного молекулярно-генетического исследования, было принято решение о продолжении разделения папиллярного почечно-клеточного рака на два подтипа. Отмечается, что при исследовании первого подтипа клетки опухоли небольшие по размеру с бледной цитоплазмой, а при втором подтипе определяются крупные клетки с эозинофильной цитоплазмой. Необходимо дифференцировать данные подтипы рака почки, так как прогноз заболевания во втором случае значительно хуже [16];

при дифференциальной диагностике сукцинат-дегидрогеназа-дефицитного подтипа почечно-клеточного рака с другими эозинофильно-клеточными опухолями почки следует учитывать и тот факт, что в первом случае отмечается более высокий риск прогрессирования рака и развития регионарного или отдаленного метастазирования [17];

не рекомендуется использовать термин «карциноид» при диагностике пациентов с нейроэндокринными опухолями почки [18];

при патоморфологическом исследовании наличие некроза в структуре опухоли является одной из причин, влияющих на течение заболевания. Наличие некроза более 10% объема опухоли является фактором неблагоприятного исхода заболевания [19];

некоторые подтипы рака почки до сих пор не выделены в отдельные нозологии. Типичным примером является ПКР, ассоциированный с нейробластомой [20].

Распределение опухолевого процесса почки на стадии. Необходимо учитывать, что прогноз развития заболевания для всех подтипов ПКР различается в зависимости от стадии и гистологической степени злокачественности опухоли (табл. 1) [12, 21].

С 2006 г. отмечается устойчивая тенденция к улучшению показателей выживаемости пациентов с раком почки, вероятно, из-за увеличения доли случайно выявленных опухолей во время прове-

дения профилактических осмотров и благодаря появлению новых препаратов для лечения рака, блокирующих мутантную тирозинкиназу [22].

Согласно клиническим рекомендациям, Американский объединенный комитет по изучению рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC) и Союз по международному контролю за онкологическими заболеваниями (Union for International Cancer Control, UICC) разработали новую версию TNM-классификации для определения стадии и прогнозирования течения онкологического заболевания. В стадию T3a включены все случаи опухолевой инвазии в чашечно-лоханочную систему и синус почки. Также данной стадии заболевания соответствует не только макроскопическое распространение опухоли на почечную вену и ее сегментарные ветви, но и микроскопическая опухолевая инвазия в основные почечные сосуды (табл. 2) [8, 23].

Основными целями разработки нового пересмотра TNM-классификации, подготовленного Союзом по международному контролю за онкологическими заболеваниями, стали анализ данных и результатов исследования заболеваемости населения раком почки, а также изучение вопроса прогнозирования результатов лечения ПКР в большинстве стран мира, в том числе, с менее развитой системой здравоохранения. Существенным недостатком данной классификации является отсутствие изменений во многих разделах 8-го издания по

Таблица 1

Характеристика основных подтипов почечно-клеточного рака

Подтип ПКР	Доля в структуре ПКР (в процентах)	Распространенность опухолевого процесса (T3-4, N+, M+) (в процентах)	Показатели канцерспецифической выживаемости (относительный риск)
Светлоклеточный	80–90	28	–
Папиллярный	6–15	17,6	0,64–0,85
Хромобластный	2–5	16,9	0,24–0,56

Таблица 2

Соответствие стадии опухолевого процесса категориям TNM и показателям 5-летней выживаемости

Стадия	Категория TNM			5-летняя выживаемость (в процентах)
I	pT1	N0	M0	91,8
II	pT2	N0	M0	
III	pT1	N1	M0	64,7
	pT2	N1	M0	
	pT3	N0/N1	M0	
IV	pT4	N0/N1	M0	12,7
	Любая T	N2	M0	
	Любая T	Любая N	M1	

сравнению с 7-м изданием, учитывая результаты современных молекулярных и клинических исследований. Благодаря работе экспертов из Американского объединенного комитета по изучению рака, впервые был указан уровень доказательности для объективизации изменений при стадировании опухолевого процесса [24, 25]. На данный момент в Республике Беларусь используется классификация TNM, соответствующая 7-й редакции руководства по стадированию рака, утвержденная Комитетом по клинической классификации и прикладной статистике в 2009 г. (табл. 3).

Четырехуровневая система ядерной градации почечно-клеточного рака. На сегодняшний день рекомендовано использовать четырехуровневую систему стадирования ПКР, заменяя традиционную систему оценки опухоли по Фурман. В отличие от системы градации узла по Фурман, требующей сложной оценки клеточных ядер и внутриклеточных ядрышек, новая классификация основана только на изучении строения внутриклеточных ядрышек опухолевого узла (табл. 4) [23, 26]. Распределение опухолевого процесса почки по шкале оценки степени злокачественности опу-

холи (G_{1-4}) используется для большинства подтипов почечно-клеточного рака, за исключением хромофобного. Неблагоприятным прогностическим фактором является наличие микроскопической инвазии в кровеносные и лимфатические сосуды, при которой отмечается резкое снижение медианы опухолевоспецифической выживаемости пациента [27, 28].

Выводы. Опухолевое поражение почки является распространенным заболеванием с ежегодным приростом заболеваемости, в силу чего оно представляет серьезную медико-социальную проблему как в Республике Беларусь, так и во всем мире. Принимая во внимание основные изменения, внесенные в новую классификацию опухолей урогенитальной системы и в систему стадирования почечно-клеточного рака, а также учитывая результаты последних эпидемиологических, клинко-морфологических и молекулярно-генетических исследований, в скором времени будут внесены коррективы в протоколы диагностики и хирургического лечения почечно-клеточного рака.

Внедрение в клиническую практику нового метода малоинвазивной хирургической техни-

Таблица 3

Классификация TNM, 7-е издание

Категория	Общая характеристика
T	Первичная опухоль
TX	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль до 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой
T1a	Опухоль 4 см или менее
T1b	Опухоль более 4 см, но менее 7 см
T2	Опухоль более 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой
T2a	Опухоль более 7 см, но не более 10 см
T2b	Опухоль более 10 см, ограниченная почкой
T3	Опухоль распространяется в крупные вены либо околопочечные ткани, но не в надпочечник и не за пределы фасции Героты
T3a	Опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или ее сегментарные ветви или опухоль поражает околопочечную жировую клетчатку и/или жировую клетчатку почечного синуса, но не выходит за пределы фасции Героты
T3b	Опухоль распространяется на полую вену на уровне ниже свода диафрагмы
T3c	Опухоль макроскопически распространяется на полую вену выше диафрагмы или поражает стенку полых вен
T4	Опухоль распространяется за пределы фасции Героты (включая непрерывное распространение на ипсилатеральный надпочечник)
N	Опухоль поражает регионарные лимфатические узлы
NX	Недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов
N0	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов
N1	Метастаз в одном лимфатическом узле
N2	Метастазы в нескольких лимфатических узлах
M	Отдаленные метастазы
M0	Нет признаков отдаленных метастазов
M1	Имеются отдаленные метастазы

Четырехуровневая система ядерной градации ПКР

Степень дифференцировки (Grade)	Характеристика ядер
Grade 1	Ядрышки отсутствуют при увеличении в 400 раз
Grade 2	Ядрышки определяются при увеличении в 400 раз, слабо различимы при увеличении в 100 раз
Grade 3	Ядрышки видны при увеличении в 100 раз
Grade 4	Отмечается выраженный ядерный плеоморфизм, определяются многоядерные гигантские клетки и клетки с рабдоидной и/или саркоматоидной дифференцировкой

ки оперативного вмешательства на почке (энуклеорезекции) имеет множество преимуществ при сравнении с выполнением классической резекции почки: появляется возможность удаления опухолевого узла практически из любого сегмента почки с максимальным сохранением почечной ткани при значительно меньшей продолжительности ишемического повреждения, снижается риск повреждения сосудов и предупреждается возможное кровотечение в системе значимых гемодинамических сдвигов, уменьшается риск формирования мочевых свищей, а также улучшаются показатели функционального состояния почечной ткани в послеоперационном периоде с достижением значительного уровня абластики при аналогичных показателях опухолевоспецифической выживаемости, что, в совокупности, приводит к уменьшению длительности госпитализации вследствие улучшения общей клинической картины после выполнения операции, снижаются затраты на реабилитацию, и наблюдается более высокое качество жизни пациента в целом.

Литература

1. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 / J.Ferlay [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2013. – Vol.49. – P.1374–1403.
2. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F.Ferlay [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2018. – V.68, No.6. – P.394–424.
3. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2018 / R.L.Siegel, K.D.Miller, A.Jemal // CA Cancer J. Clin. – 2018. – Vol.68, No.1. – P.7–30.
4. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality / A.Znaor [et al.] // Eur. Urol. – 2015. – Vol.67, No.3. – P.519–530.
5. Longterm oncologic outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for kidney cancer resection: Dundee cohort and metaanalysis of observational studies / C.Tait [et al.] // Surg. Endosc. – 2011. – Vol.25, No.10. – P.3154–3161.
6. Wong Ho, C. Contemporary renal cell cancer epidemiology / C.Wong Ho, S.Devesa // Cancer J. – 2008. – Vol.14, No.5. – P.288–301.
7. SEER (CSR) [Electronic resource]: SEER Cancer Statistics Review. – Mode of access: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>. – Date of access: 22.03.2020.
8. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008–2017) / А.Е.Океанов [и др.]; под ред. О.Г.Суконко. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова, 2018. – С.14–74.
9. Moyad, M.A. Review of potential risk factors for kidney (renal cell) cancer / M.A.Moyad // Semin. Urol. Oncol. – 2001. – Vol.19, No.4. – P.280–293.
10. Cancer specific mortality in chronic kidney disease: longitudinal follow up of a large cohort / P.H.Weng [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol.6, No.5. – P.1121–1128.
11. Linehan, W.M. The genetic basis of cancer of the kidney / W.M.Linehan, M.M.Walther, B.J.Zbar // J. Urol. – 2003. – Vol.170, Issue 6. – P.2163–2172.
12. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage / K.A.Keegan [et al.] // J. Urol. – 2012. – Vol.188, Issue 2. – P.391–397.
13. Delahunt, B. History of the Development of the Classification of Renal Cell Neoplasia / B.Delahunt, J.N.Eble // Clinics in Laboratory Medicine. – 2005. – Vol.25, No.2. – P.231–246.
14. Moch, H. WHO classification 2016 and first S3 guidelines on renal cell cancer: What is important for the practice? / H.Moch // Pathologie. – 2016. – Vol.37, No.2. – P.127–133.
15. Бежанова, С.Д. Опухоли почек. Новая классификация опухолей уrogenитальной системы Всемирной организации здравоохранения 2016 г. / С.Д.Бежанова // Архив патологии. – 2017. – Т.79, №2. – С.48–52.
16. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma / W.M.Linehan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol.374, No.2. – P.135–145.
17. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients

- /A.J.Gill [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2014. – Vol.38, No.12. – P.1588–1602.
18. Moch, H. Neuroendocrine tumors of the kidneys / H.Moch // Pathologe. – 2015. – Vol.36, No.3. – P.278–282.
19. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma / H.Moch [et al.] // Cancer. – 2000. – Vol.89, No.3. – P.604–614.
20. Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood / P.Argani [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24, No.10. – P.1529–1534.
21. Histological subtype is an independent of outcome for patients with renal cell carcinoma / B.C.Leibovich [et al.] // J. Urol. – 2010. – Vol.183, Issue 4. – P.1309–1316.
22. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population based study (2000–2008) / T.Wahlgren [et al.] // Br. J. Cancer. – 2013. – Vol.108, No.7. – P.1541–1549.
23. The international society of urological pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters / B.Delahunt [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2013. – Vol.37, No.10. – P.1490–1504.
24. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging / M.B.Amin // CA. Cancer. J. Clin. – 2017. – Vol.67, No.2. – P.93–99.
25. American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine / M.W.Kattan [et al.] // CA. Cancer. J. Clin. – 2016. – Vol.66, No.5. – P.370–374.
26. О стадировании онкоурологических заболеваний по обновленной TNM-классификации 8-го издания / А.А.Киричек [и др.] // Онкоурология. – 2018. – Т.14, №1. – С.166–172.
27. Rhabdoid differentiation is associated with aggressive behavior in renal cell carcinoma: a clinicopathologic analysis of 76 cases with clinical follow-up / C.G.Przybycin [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2014. – Vol.38, No.9. – P.1260–1265.
28. Герминальные нонсенс-мутации в гене *SMARCB1* у российских пациентов с рабдоидными опухолями почек / Д.С.Михайленко [и др.] // Онкоурология. – 2017. – Т.13, №2. – С.14–19.

EPIDEMIOLOGY OF RENAL CELL CARCINOMA AND MODERN APPROACHES TO PATHOMORPHOLOGICAL CLASSIFICATION OF UROGENITAL SYSTEM'S TUMORS (LITERATURE REVIEW)

^{1, 2} **E.S.Filimonova, ¹ A.I.Aleshkevich**

¹ Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

² Minsk City Clinical Oncologic Dispensary, 64, Nezavisimosti Ave., 220013, Minsk, Republic of Belarus

This review provides data from world statistics and Belarusian Cancer Register on renal cell carcinoma epidemiology, as well as main risk factors of malignant process in kidney forward and modern approaches to pathomorphological classification of urogenital system's tumors. Basic indicators of cancer-specific survival of patients depending on kidney tumor prevalence and histological degree of malignancy, as well as recommendations on use of four-level gradation system of renal cell carcinoma are highlighted.

Keywords: renal cell carcinoma; epidemiology; risk factors for kidney tumors' development; pathomorphological classification of urogenital system's tumors; four-level gradation system of renal cell carcinoma.

Сведения об авторах:

Филимонова Елена Сергеевна; УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, соискатель; УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер», врач кабинета компьютерной томографии; тел.: (+37529) 1806578; e-mail: elena.filimonova.med@gmail.com.

Алешкевич Александр Иосифович, канд. мед. наук, доцент; УО «Белорусский государственный медицинский университет», зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии.

Поступила 23.03.2020 г.