

Координаты для связи с авторами: Марочко Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом онкологии ДВГМУ, тел. +7-962-500-57-54, e-mail: amarochko@yandex.ru; Вавринчук Александр Сергеевич – ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом онкологии ДВГМУ; Белова Татьяна Алексасовна – зав. организационно-методическим отделом ККЦО; Волков Алексей Викторович – канд. мед. наук, зам. главного врача по организационно-методической работе ККЦО; Зенюков Артем Сергеевич – канд. мед. наук, зам. главного врача по хирургической помощи ККЦО.



УДК 616-006.85-053.2].001.8(571.62-25)

А.Н. Йилг¹, Е.П. Ерега², Е.В. Рябцева², Л.А. Лавриненко², О.П. Олещук², А.С. Разумовская²

МНОГОЛЕТНИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С НЕФРОБЛАСТОМОЙ В Г. ХАБАРОВСКЕ

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;
²Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича, ул. Прогрессивная 4, г. Хабаровск

Резюме

В статье изложены результаты ретроспективного анализа историй болезни детей (n=20) с опухолью Вильмса по данным отделения онкологии ДККБ имени А.К.Пиотровича г. Хабаровска, данные о первичной заболеваемости нефробластомой в Хабаровском крае за период 2005–2016 год. За этот период впервые нефробластома была выявлена у 20 детей. Чаще всего нефробластома диагностирована у детей в возрасте от 0 до 2 лет (45 %), причём пик заболеваемости приходится на возраст 6–12 месяцев. Не было выявлено детей с врождёнными аномалиями развития. При проведении гистологического анализа был определен тип опухоли и в большинстве случаев установлен бластемный вариант (15 детей, 75 %), смешанный (бластемно-эпителиоидный) вариант (2 детей), по одному случаю эпителиоидный, стромальный вариант и тератоид-рабдоидная опухоль. Все больные получали лечение согласно протоколу SIOP 2001/GPOH, включая химиотерапию (винкристин, дактиномицин, адриамицин, циклофосфамид, ифосфамид, карбоплатин, этопозид), хирургическое лечение и, по показаниям, лучевую терапию. Рецидивы нефробластомы выявлены у 3 детей (15 %). Из 20 больных живы до настоящего времени 18. Из них 11 детей в стойкой ремиссии более 5 лет, у 4 детей ремиссия менее 5 лет, продолжают лечение 3 ребенка, в том числе и больной с третьим рецидивом имеет ремиссию в течение 3 лет. Выживаемость составила 90 %, от прогрессирования основного заболевания умерли 2 ребенка из высокой группы риска с рецидивами. Таким образом, были достигнуты результаты, соответствующие интернациональным протоколам лечения нефробластом.

Ключевые слова: нефробластома, опухоль Вильмса, дети.

A.N. Jilg¹, E.P. Erega², E.V. Ryabtseva², L.A. Lavrinenko², O.P. Oleshuk², A.S. Razumovskaya²

LONG-TERM ANALYSIS OF THE RESULTS OF TREATMENT OF CHILDREN WITH NEPHROBLASTOMA IN Khabarovsk

*Far Eastern State Medical University;
Regional Children's Clinical Hospital, Khabarovsk*

Summary

The article presents the results of a retrospective analysis of medical records of children (n=20) with Wilms tumor according to the Department of Oncology of a regional hospital named after A.K. Piotrovich in Khabarovsk, data on the incidence of nephroblastoma in Khabarovsk territory for the period of 2005–2016 year. During this period, initially diagnosed nephroblastoma was found in 20 children. Most frequently diagnosed nephroblastoma was detected in children aged 0-2 years (45 %), with a peak incidence at the age of 6-12 months. There were no children with congenital malformations. During a histological analysis, type of tumor was identified and in most cases it was blast stem (15 children, 75 %), mixed (blast stem-epithelial) 2 children), one case of epithelial, stromal type and teratoid-rhabdoid tumor. All patients were treated according to the protocol SIOP 2001 / GPOH, including chemotherapy (vincristine, dactinomycin, adriamycin, cyclophosphamide, ifosfamide, carboplatin, etoposide), surgical treatment and, if indicated, radiation therapy. Nephroblastoma recurrences were detected in 3 children (15 %). Out of the 20 patients 18 are still alive. Out of them, 11 children have resistant remission for over 5 years, four children are in remission less than 5 years, 3 children continue treatment, including the patient who had a relapse with the third remission within three years. The survival rate was 90 %, the progression of the underlying disease caused death of 2 children with a high-risk relapse. Thus, the results have been achieved being consistent with the existing international protocols of nephroblastoma treatment.

Key words: nephroblastoma, Wilms tumor, children.

Опухоль Вильмса (ОВ) – нефробластома, эмбриональный рак почки, аденосаркома почки, эмбриональная нефрома, смешанная опухоль почки – злокачественное эмбриональное новообразование почки, занимающее второе место среди злокачественных опухолей забрюшинного пространства [1, 4, 8].

С точки зрения эмбриогенеза нефробластома представляет собой солидную злокачественную опухоль, состоящую из производных нефрогенной ткани на разной степени дифференцировки. Частота диагностирования составляет 7-8 случаев на 1 000 000 детского населения от 1 до 15 лет, возникает чаще у детей 3-4 лет [1, 3].

Для нефробластомы характерно гематогенное и лимфогенное метастазирование, при этом лимфогенное метастазирование является ранним. Поражаются лимфоузлы в воротах почек, парааортальные лимфоузлы и лимфоузлы ворот печени.

Гематогенное метастазирование чаще выявляется в легкие, реже – печень. При первичной диагностике у 20-25 % больных нефробластомой выявляется метастазирование с различной локализацией: легкие и периферические забрюшинные лимфоузлы по 10 %, печень – менее 5 %. Обычно опухоль Вильмса возникает спорадически, в 2 % случаев она имеет семейный характер [1, 13].

Частота нефробластомы у мальчиков и девочек не имеет существенных гендерных различий (1:1,1). Двустороннее поражение почек наблюдается в 7 % случаев, причем в 85 % эти опухоли синхронные [6, 5, 13].

Точная причина возникновения данной опухоли неизвестна. Нефробластома образуется в результате мутации в генетическом аппарате клеток, в небольшом проценте случаев (1,5 %) мутации ДНК передаются от родителей детям (семейная нефробластома). Но чаще всего связь между наследственностью и возникновением опухоли Вильмса установить не удается. В клетках нефробластомы идентифицирована делеция в коротком плече 11 хромосомы (11p13). Этот ген опухоли (WT1) кодирует фактор транскрипции, что является важным в развитии нормальной почечной ткани и гонад. Специфическая мутация этого гена определяется приблизительно у 10 % больных с спорадически возникающей опухолью Вильмса. Второй ген (WT2) расположен в локусе 11p15.5, вызывает потерю опухолью специфической гетерозиготности, что приводит к опухолевой прогрессии [1, 3, 5].

В 12-15 % случаев при опухоли Вильмса отмечается взаимосвязь с врожденными аномалиями [1, 3], среди которых наиболее часто выявляются: аниридия, гемигипертрофия, крипторхизм, гипоспадия, аномалии опорно-двигательного аппарата (косополость, удвоение ребер, врожденный вывих бедра), мочевой системы (подковообразная почка, поликистоз почек).

Материалы и методы

Методом сплошной выборки проведен ретроспективный анализ медицинской документации детей, наблюдавшихся с диагнозом «Нефробластома» в онкогематологическом отделении государственного

Опухоль Вильмса может входить в состав одного из редких синдромов: WAGR-синдром (характеризуется наличием нефробластомы, аниридии, аномалий строения мочеполовой системы и умственной отсталости); синдром Денис – Драш (редкий синдром, включающий нефробластому, нефротический синдром, мужской псевдогермафродизм); синдром Беквита-Видемана (диагностируются аномалии строения внутренних органов и макроглоссия) [7, 8, 10].

Прогностически важным фактором является возраст на момент установления диагноза: пациенты моложе 2 лет имеют лучший прогноз (выживаемость 70-75 %), чем пациенты старше 2 лет (выживаемость 20-45 %). Синхронно возникающие опухоли имеют лучший прогноз, чем опухоли, имеющие метакронный рост.

Диагноз базируется на клинических симптомах: опухолевидное образование в брюшной полости с гладкой, иногда с неровной поверхностью, плотное, безболезненное при пальпации, иногда возникают боли в животе. Неспецифические симптомы – желудочно-кишечные расстройства, общие симптомы интоксикации, повышение АД, гематурия.

Диагностика первичной опухоли основана на выявлении типичных признаков нефробластомы и исключении других заболеваний: пороки развития почки, гидронефроз, нейрогенные опухоли и другие опухоли забрюшинного пространства, опухоли печени, гамартома [1, 3, 8, 9].

Современным стандартным лечением нефробластомы является комплексное лечение по протоколу SIOP 2001/GPON: химиотерапия (используют винкристин, дактиномицин, адриамицин, циклофосфамид, ифосфамид, карбоплатин, этопозид), туморнефроректомия и лучевая терапия по показаниям [3, 9, 10, 11, 12, 13].

Общая 5-летняя выживаемость больных в группе среднего риска составляет: при I стадии – 98,4 %; II стадии – 97 %; III стадии – 92 %; IV стадии – 77 %. В группе высокого риска общая 5-летняя выживаемость составляет: при I стадии – 82 %; II стадии – 72 %; III стадии – 64 %; IV стадии – 33 % [4, 5, 6, 8]. Общая выживаемость больных с V стадией составляет около 78 % в течение 5 лет [4, 5, 13].

Факторами неблагоприятного прогноза являются опухолевая инвазия почечной вены; возраст ребенка; гистологическое строение нефробластомы; стадия заболевания; разрыв опухоли до или во время операции; наличие метастазов в лимфатических узлах и диссеминация опухоли [1, 3, 6, 8, 10].

Цель исследования – многолетний анализ эффективности лечения детей с нефробластомой по протоколу SIOP 2001/GPON в г. Хабаровске.

учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница имени А.К. Пиотровича» (ДККБ) г. Хабаровска за период 2005–2016 гг.

Результаты и обсуждение

Число впервые выявленных больных с нефробластомой с 2005 по 2016 годы составило 20 детей с преобладанием девочек (13 детей, 65 %), при этом в периоде 1995–2005 гг. было выявлено 15 детей, большинство из них – мальчики (8 детей, 53,3 %).

Таблица 1

Возраст установления диагноза (за период 2005–2016 гг.)

0–6 месяцев	6–12 месяцев	1–2 года	2–5 лет	Старше 5
2	5	2	6	5
10 %	25 %	10 %	30 %	25 %

Чаще всего нефробластома диагностировалась у детей в возрасте от 0 до 2 лет (45 %), причём пик заболеваемости приходится на возраст 6–12 месяцев.

Таблица 2

Распределение пациентов по стадиям во временном аспекте

I стадия		II стадия		III стадия		IV стадия		V стадия	
1995–2005	2005–2016	1995–2005	2005–2016	1995–2005	2005–2016	1995–2005	2005–2016	1995–2005	2005–2016
3 (20 %)	2 (10 %)	8 (57 %)	10 (50 %)	4 (23 %)	3 (15 %)	–	4 (20 %)	–	1 (5 %)

На момент установления диагноза у 8 больных (40 %) были выявлены метастазы в лёгкие (5 больных), печень (2 детей), лимфоузлы (4 больных), у части из них – в сочетаниях.

При проведении гистологического анализа был определен тип опухоли и в большинстве случаев установлен бластемный вариант (15 детей, 75 %), смешанный (бластемно-эпителиоидный) вариант (2 детей), по одному случаю эпителиоидный, стромальный вариант и тератоид-рабдоидная опухоль.

Все дети, у которых была диагностирована опухоль Вильмса, получали лечение согласно протоколу SIOP 2001/GPON [4; 5; 11; 12; 13; 15; 16], включая химиотерапию (винкристин, дактиномицин, адриамицин, циклофосфамид, ифосфамид, карбоплатин, этопозид), хирургическое лечение и, по показаниям, лучевую терапию.

Рецидивы нефробластомы выявлены у 3 детей (15 %) – локальный рецидив, метастазы в лёгкие и внутрибрюшные лимфоузлы. У 1 ребёнка была выявлена тератоид-рабдоидная опухоль с двухсторонним поражением почек. К сожалению, тератоид-рабдоидная опухоль – одна из наиболее агрессивных опухолей в детской онкологии, характеризующаяся крайне плохим прогнозом. Она манифестирует преимущественно в первой декаде жизни и отличается быстрым прогрессированием и резистентностью к химиотерапии [12].

Дети с рецидивами имели IV, III и V стадии процесса. Летальность в группе составила 2 ребёнка.

Больная Х., диагноз «Билатеральная нефробластома V стадия», установлен в октябре 2007 года, в 10-месячном возрасте (увеличение живота мать заметила с 3-месячного возраста, за медицинской помощью не обращалась). Получала лечение по протоколу SIOP 2001/GPON для билатеральных нефробластом. Была произведена резекция левой почки 19.11.10, через 15

месяцев в январе 2012 г. – прогрессирование процесса с метастатическим поражением лёгких, локальный рецидив слева (повторная операция 02.2012 г. нефруректомия слева, адреналэктомия слева). Пересмотр гистологических препаратов в Федеральном научном клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (г. Москва) – верифицирована тератоид-рабдоидная опухоль. Смерть от прогрессирования в октябре 2015 г.

Больной А., диагноз «Нефробластома левой почки, III стадия, бластемный вариант», установлен в возрасте 4 лет (январь 2014 г.). Получал лечение по протоколу SIOP 2001/GPON. Рецидив через 7 месяцев после комбинированного лечения (химиотерапия, нефрэктомия) – продолженный местный рост опухоли, метастазы во внутрибрюшные лимфоузлы. Через 16 месяцев в ноябре 2015 г. – рецидив № 3. Смерть от прогрессирования в декабре 2015 г.

Успешное применение протоколов SIOP 2001/GPON возможно даже у детей высокой группы риска, с рецидивами.

Больная П. Диагноз «Нефробластома справа, бластемный вариант, pT3N0M1, IV стадия, группа высокого риска. Mts в оба лёгких» установлен в возрасте 8 лет (октябрь 2010 г.). Получала лечение по протоколу SIOP 2001/GPON. Ребенок перенес три рецидива: в 2010 г., в 2012 г., в 2013 г. (продолженный местный рост опухоли). В ремиссии с июля 2013 года.

Многолетний анализ эффективности лечения детей с нефробластомой по протоколу SIOP 2001/GPON в г. Хабаровске позволил установить, что с 2005 по 2016 годы впервые нефробластома была выявлена у 20 детей. Из них 18 детей до настоящего времени находятся в ремиссии: у 11 больных ремиссия более 5 лет, у 4 детей ремиссия менее 5 лет, в том числе больной с третьим рецидивом имеет ремиссию в течение 3 лет, продолжают лечение 3 ребенка. Выживаемость составила 90 %. От прогрессирования основного заболевания умерли 2 ребенка из высокой группы риска с рецидивами. Таким образом, были достигнуты результаты, соответствующие интернациональным протоколам лечения нефробластом.

Одним из основных условий успеха в лечении нефробластомы является обнаружение новообразования на ранних стадиях опухолевого процесса и своевременное начало адекватной терапии.

Большинство детей поступают в онкологические стационары с распространенными и диссеминированными формами опухоли. Низкая онкологическая настороженность специалистов является основной причиной поздней диагностики заболевания и высокого удельного веса случаев III и IV стадий (по нашим данным, 35 % наблюдений), от чего напрямую зависят конечные результаты лечения.

Ранняя диагностика опухоли Вильмса с широким использованием УЗИ, повышение онкологической настороженности педиатров, точное выполнение всех рекомендаций по обследованию и лечению детей с нефробластомой согласно протоколу SIOP2001/GPON будут способствовать улучшению непосредственных и отдалённых результатов лечения детей с нефробластомой.

Литература

1. Белогурова М.Б. Опухоль Вильмса // Детская онкология. Руководство для врачей. – СПб., 2002. – С. 272-282.
2. Боголепова Н.Н. Изменения в тактике лучевого обследования при диагностике опухоли Вильмса у детей / Н.Н. Боголепова, М.В. Ростовцев // Лучевая диагностика и лучевая терапия. Материалы межрегиональной научно-практической конференции: тез. докл. – Челябинск, 2007. – С. 1619.
3. Протокол по нефробластоме SIOP 2001/GPOH.
4. Современная стратегия терапии больных билатеральной нефробластомой. Тезисы докладов XIV Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 16-20 апреля 2007. – 637 с.
5. Шароев Т.А., Швецова М.В. Химиотерапия у больных билатеральной нефробластомой. Тезисы докладов XIV Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 16-20 апреля 2007. – 637 с.
6. Breslow N.E. End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System / N.E. Breslow, A.J. Collins, M.L. Ritchey, Y.A. Grigoriev, S.M. Peterson, D.M. Green // J Urol. – 2005. – Vol. 174, № 5. – P. 5-1972.
7. Davenport K.P., Blanco F.C., Sandler A.D. Pediatric malignancies. Neuroblastoma, Wilm's tumor, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma and sacrococcygeal teratoma // Surg Clin North Am. – 2012. – № 92 (3). – P. 745-67.
8. Graf N., Rübe C., Gessler M. Nierentumoren, in: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer CH, Ritter J (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag, 2006. – 847 p.
9. Graf N., Semler O., Reinhard H. Prognosis of Wilm's tumor in the course of the SIOP trials and studies // Urologe A. – 2004. – № 43. – P. 421.
10. Kaatsch P., Spix C. Jahresbericht 2011. Deutsches Kinderkrebsregister, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz 2011 [URI: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkk/veroeffentlichungen/jahresbericht/jahresbericht-2011.html>].
11. Reinhard H. Results of the SIOP 93-01: GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral non-metastatic Wilms Tumor / H.Reinhard, O. Semler, D. Burger, et al. // Klin. Padiatr. – 2004. – Vol. 216, № 3. – P. 132-140.
12. Tomlinson G.E., Breslow N.E., Dome J., Guthrie K.A., Norkool P., Li. S., et al. Rhabdoid tumor of the kidney in the national Wilms' tumor study: age at diagnosis as a prognostic factor // J. Clin. Oncol. – 2005 – № 23 (30). – P. 7641-7645.
13. Weirich A. Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9: GPOH with respect to relapse and morbidity // Ann. Oncol. – 2004. – Vol. 15, № 5. – P. 808-820.

Literature

1. Belogurova M.B. Wilms tumor // Pediatric Oncology. Guidelines for doctors. – SPb., 2002. – P. 272-282.
2. Bogolepova N.N. Changes in tactics of radiological examination in the diagnostics of Wilms tumor in children // Diagnostic Radiology and Radiotherapy. Materials of Inter-regional Scientific and Practical Conference: scientific conference abstracts. – Chelyabinsk, 2007. – P. 16-19.
3. The Protocol on Nephroblastoma SIOP 2001 / GPOH.
4. Modern strategy of treatment of patients with bilateral nephroblastoma. Abstracts of XIV Russian National Congress «Man and Medicine», Moscow, 16-20 April 2007. – 637 p.
5. Chemotherapy in patients with bilateral nephroblastoma. Sharoyev T.A., Shvetsova M.V. Abstracts of XIV Russian National Congress «Man and Medicine», Moscow, 16-20 April 2007. – 637 p.
6. Breslow N.E. End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System / N.E. Breslow, A.J. Collins, M.L. Ritchey, Y.A. Grigoriev, S.M. Peterson, D.M. Green // J Urol. – 2005. – Vol. 174, № 5. – P. 5-1972.
7. Davenport K.P., Blanco F.C., Sandler A.D. Pediatric malignancies. Neuroblastoma, Wilm's tumor, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma and sacrococcygeal teratoma // Surg Clin North Am. – 2012. – № 92 (3). – P. 745-767.
8. Graf N., Rübe C., Gessler M. Nierentumoren, in: Gadner H., Gaedicke G., Niemeyer C.H., Ritter J. (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag, 2006. – 847 p.
9. Graf N., Semler O., Reinhard H. Prognosis of Wilm's tumor in the course of the SIOP trials and studies // Urologe A. – 2004. – № 43. – 421 p.
10. Kaatsch P., Spix C. Jahresbericht – 2011. Deutsches Kinderkrebsregister, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz 2011 [URI: <http://www.kinderkrebsregister.de/dkk/veroeffentlichungen/jahresbericht/jahresbericht-2011.html>].
11. Reinhard H. Results of the SIOP 93-01: GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor / H.Reinhard, O. Semler, D. Burger et al. // Klin. Padiatr. – 2004. – Vol. 216, № 3. – P. 132-140.
12. Tomlinson G.E., Breslow N.E., Dome J., Guthrie K.A., Norkool P., Li. S., et al. Rhabdoid tumor of the kidney in the national Wilms tumor study: age at diagnosis as a prognostic factor // J. Clin. Oncol. – 2005. – № 23 (30). – P. 7641-7645.
13. Weirich A. Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9: GPOH with respect to relapse and morbidity / A. Weirich, R. Ludwig, N.Graf, et al. // Ann. Oncol. – 2004. – Vol. 15, № 5. – P. 808-820.

Координаты для связи с авторами: *Йилг Алла Николаевна* – ассистент кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ДВГМУ, тел. +7-914-206-83-19, e-mail: allajilg@yandex.ru; *Ерега Елена Петровна* – зав. отделением онкологии КГБУЗ ДККБ им. Пиотровича, тел. +7-914-198-83-01, e-mail: atgam@mail.ru; *Рябцева Елена Вячеславовна* – врач отделения онкологии КГБУЗ ДККБ им. Пиотровича, тел. +7-914-776-18-89, e-mail: atgam@mail.ru; *Лавриненко Людмила Александровна* – врач отделения онкологии КГБУЗ ДККБ им. Пиотровича, тел. +7-914-544-47-60, e-mail: atgam@mail.ru; *Олеицук Оксана Петровна* – врач отделения онкологии КГБУЗ ДККБ им. Пиотровича, тел. +7-924-304-54-71, e-mail: atgam@mail.ru; *Разумовская Анна Сергеевна* – врач отделения онкологии КГБУЗ ДККБ им. Пиотровича, тел. +7-924-693-57-51, e-mail: atgam@mail.ru.