

## Случай успешного лечения пациента с комбинированным рецидивом опухоли Вильмса

Л.И. Шац<sup>1</sup>, В.Б. Силков<sup>1</sup>, А.М. Митрофанова<sup>2</sup>, М.Б. Белогурова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194353, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; <sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

**Контактные данные:** Людмила Игоревна Шац mila.shats@gmail.com

Результаты лечения впервые выявленной опухоли Вильмса (ОВ) значительно улучшились с внедрением мультимодального лечения. Большинство рецидивов случается в течение первых 18 мес наблюдения, чаще — в ложе опухоли и/или легких. Мы представляем свой опыт лечения пациента с поздним комбинированным рецидивом. Первичное лечение ОВ слева у нашего пациента включало: экстренное оперативное вмешательство (нефрэктомия), лучевую терапию (ЛТ) локально на парааортальные лимфатические узлы и левую половину брюшной полости (29–33 Гр), химиотерапию (винкристин, актиномицин D и доксорубицин) согласно рекомендациям SIOP WT 2001 для стадии III. Возраст пациента на момент постановки диагноза составил 5 лет. Через 18 мес после первого оперативного вмешательства был диагностирован комбинированный рецидив нефробластомы — локальный (в зоне первичного облучения) с метастазом в правую долю печени. После 3 курсов ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) было выполнено оперативное вмешательство: комбинированная лапаротомия, удаление опухоли забрюшинного пространства слева, резекция правой доли печени (V, VI, VII) с опухолью, удаление культи левого мочеточника. Затем проведено еще 2 курса ICE. В связи с ЛТ в анамнезе было решено воздержаться от повторного облучения. Общая продолжительность лечения составила 5 мес. Пациент находится под наблюдением. Продолжительность 2-й ремиссии составляет 18 мес.

**Ключевые слова:** опухоль Вильмса, нефробластома, рецидив, ICE

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-74-77

### A case of Wilms tumour recurrence successfully treatment

L.I. Shats<sup>1</sup>, V.B. Silkov<sup>1</sup>, A.M. Mitrofanova<sup>2</sup>, M.B. Belogurova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia; <sup>2</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Patients' survival with nephroblastoma improved dramatically with a multimodal treatment. Wilms tumour (WT) relapses occur during 18 months of follow up in a tumour bed or/and in lungs in most cases. Herein we present a case of patient with a late nephroblastoma recurrence locally, in irradiated field, and with metastasis in a right liver lobe. Primary treatment included: urgent surgery (nephrectomy), irradiation of a tumour bed, paraaortic lymph nodes, a left abdominal flank (29–33 Gr); and chemotherapy (vincristine, actinomycin D and adriamycin) according to the protocol SIOP WT 2001 recommendations for stage III. A boy was 5 years old when WT was diagnosed. The patient developed relapse 18 months later a primary surgery. A tumour's volume has been decreased dramatically after 3 courses (ICE – ifosfamide, carboplatin, etoposide) of neoadjuvant chemotherapy. A left retroabdominal mass, a left ureteral stump and a right liver lobe (V, VI, VII) were removed during a surgery followed by 2 courses of adjuvant chemotherapy (ICE). The radiotherapy was avoided because of a primary irradiation. After 18 months of follow up the patient is in a second remission.

**Key words:** Wilms tumour, nephroblastoma, relapse, ICE

#### Введение

Результаты лечения впервые выявленной опухоли Вильмса (ОВ) значительно улучшились с внедрением мультимодального лечения. Выживаемость пациентов с первичной нефробластомой превысила 90 %, а частота рецидивов заметно снизилась [1]. Большинство рецидивов случаются в течение первых 18 мес наблюдения, чаще — в ложе опухоли и/или легких; общая выживаемость детей после рецидива неф-

робластомы не превышает 50 % [2–4]. Число этих больных сравнительно невелико, развитие и определение лечебной стратегии для них является непростым выбором, на который влияют характеристики первичной опухоли и ее лечения, продолжительность 1-й ремиссии и особенности рецидива болезни [1–4]. К локальным рецидивам относят повторное появление опухоли в первичной зоне, а также при забрюшинной, абдоминальной или тазовой ее локализации [5].

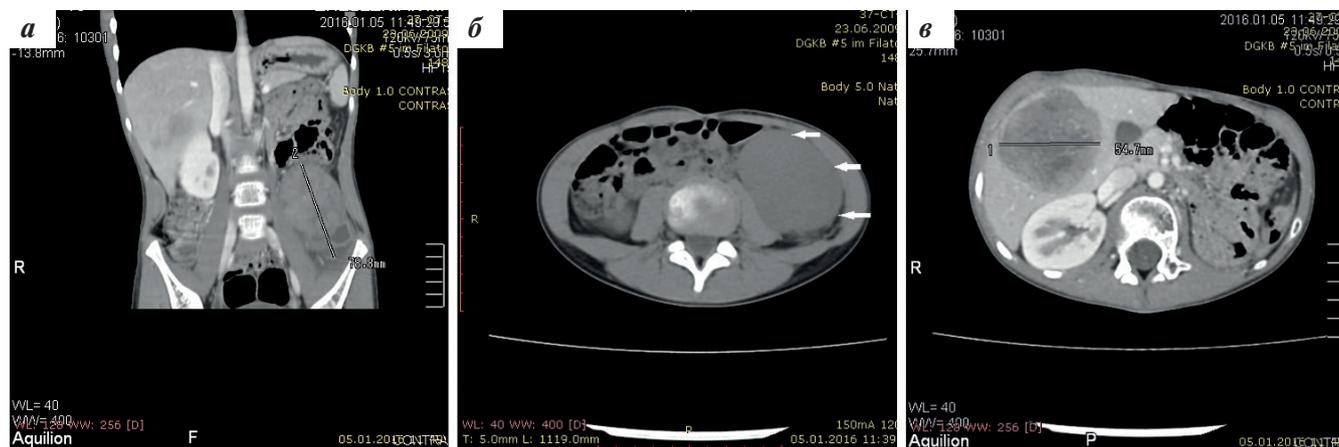
R. Shamberger et al. проанализировали данные 100 пациентов с локальным рецидивом ОВ после первичной нефроуретерэктомии. Основными факторами неблагоприятного прогноза признаны II и III стадия опухоли, неблагоприятный гистологический вариант (особенно диффузная анаплазия), разрывы опухоли во время оперативного вмешательства, отсутствие биопсии лимфатических узлов (ЛУ). Выживаемость в течение 2 лет составила 43 %. На этот показатель влиял и объем первичного лечения: чем интенсивнее была первичная терапия, тем хуже был прогноз в рецидиве. Международное общество детских онкологов (SIOP) определило для пациентов с рецидивом ОВ следующие неблагоприятные факторы: IV стадия, ранний рецидив (менее 6 мес), наличие нескольких очагов в разных органах или рецидив в облученной зоне [6]. Немецкая исследовательская группа, проанализировав когорту из 170 больных с рецидивом, отнесла к прогностическим факторам стадии III и IV, группу высокого гистологического риска согласно классификации SIOP [7], ранний или комбинированный рецидив [8]. Ниже мы приводим наш опыт лечения пациента с рецидивом нефробластомы.

#### Описание случая

**Пациент**, 6 лет, был экстренно госпитализирован в детскую многопрофильную больницу в связи с болями в животе и субфебрилитетом. При компьютерной томографии (КТ) выявлены 2 объемных образования: в левой подвздошной области (рис. 1а, б) и в правой доле печени (рис. 1в). Мальчик был переведен в отделение детской онкологии ГКБ № 31. Из анамнеза ребенка стало известно, что за 10 мес до описанного эпизода была завершена химиотерапия (ХТ) по поводу ОВ. В возрасте 5 лет пациенту была выполнена нефрэктомия слева в экстренном порядке в одной из клиник Казахстана, куда семья об-

ратилась во время отдыха в связи с резким ухудшением самочувствия, нарастающей слабостью, болями в животе. Клиническая картина трактовалась как симптомы острой хирургической патологии органов брюшной полости. У нас нет данных о ходе оперативного вмешательства, первичного описания макро- и микропрепаратов удаленной левой почки из стационара, где была проведена операция. Дальнейшее лечение проводилось в Санкт-Петербурге, где после гистологического исследования блоков в специализированном онкологическом стационаре (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) была диагностирована нефробластома, смешанный вариант, гистологическая группа промежуточного риска. Первичное лечение проводилось согласно рекомендациям SIOP WT 2001 для III стадии. Таким образом, первичное лечение ОВ слева у нашего пациента включало: экстренное оперативное вмешательство (нефрэктомия), лучевую терапию (ЛТ) на парааортальные ЛУ и левую половину брюшной полости (29–33 Гр), ХТ (винкристин, актиномицин D и доксорубин).

Учитывая анамнез заболевания и данные КТ, нами был диагностирован комбинированный рецидив нефробластомы – локальный (в зоне первичного облучения) с метастазом в правую долю печени, который развился на 18-м месяце наблюдения. Пациенту было проведено 3 курса неoadъювантной ХТ (ифосфамид, карбоплатин, эпозид, ICE) (таблица) и выполнена повторная КТ. Следует отметить, что данные курсы ХТ были проведены за 2,5 мес с соблюдением оптимальных интервалов между ними. При повторной КТ был выявлен хороший ответ на ХТ, объем каждого из очагов значительно уменьшился (на 70 % и 66 % соответственно). После 3-го курса ХТ был выполнен оперативный этап лечения – комбинированная лапаротомия, удаление опухоли забрюшинного пространства слева, резекция правой доли печени (V, VI, VII) с опухолью, удаление культи левого мочеточника.



**Рис. 1.** КТ брюшной полости и забрюшинного пространства: а – объемное образование в левой подвздошной области, размерами 5,0 × 7,9 × 5,7 см; б – объемное образование в левой подвздошной области (границы обозначены белыми стрелками); в – объемное образование в правой доле печени, размерами 5,5 × 5,1 × 5,0 см

**Fig. 1.** CT of abdominal cavity and retroperitoneal space: а – volumetric formation in the left ileal region measuring 5.0 × 7.9 × 5.7 cm; б – volumetric formation in the left ileal region (borders are indicated by white arrows); в – volume formation in the right lobe of the liver with dimensions 5.5 × 5.1 × 5.0 cm

Курс ICE

Препарат	Доза	Продолжительность
Этопозид	100 мг/м <sup>2</sup> /сут	День 1–5
Карбоплатин	400 мг/м <sup>2</sup> /сут	День 1–2
Ифосфамид	1800 мг/м <sup>2</sup> /сут	День 1–5

Course ICE

Drug	Dose	Duration
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> /day	Day 1–5
Carboplatin	400 mg/m <sup>2</sup> /day	Day 1–2
Ifosfamide	1800 mg/m <sup>2</sup> /day	Day 1–5

Далее мы приводим данные из протокола операции. При ревизии в забрюшинном пространстве левой подвздошной области определяется овальной формы опухоль, плотной консистенции, белесоватого цвета, размерами 8,0 × 5,0 см. Брыжейка сигмовидной кишки спаяна с передней поверхностью опухоли. Тупо и остро опухоль отделена от сигмовидной кишки, выделена и удалена. При дальнейшей ревизии обнаружен левый мочеточник в диаметре до 0,5 см, резецированный в верхней трети, удален. В V и VI сегментах печени определяется опухоль округлой формы, плотной консистенции до 6,0 см в диаметре (рис. 2). Произведена резекция правой доли печени (V, VI, VII) с опухолью: капсула печени рассечена электрокоагуляцией; паренхима печени разделена с помощью аргоноплазменной коагуляции; внутрипеченочные структуры прошиты.

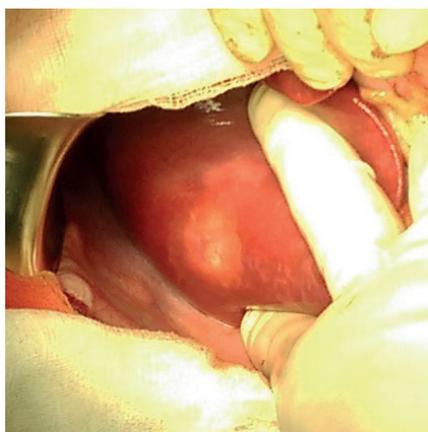


Рис. 2. Интраоперационная фотография. Правая доля печени с опухолью (метастаз)

Fig. 2. Intraoperative photo. The right lobe of the liver with a tumor (metastasis)

Для гистологического исследования в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева отправлен следующий материал: блоки и стекла после первичного оперативного вмеша-

тельства, а также фиксированный материал (мочеточник, фрагмент печени 10,0 × 6,0 × 5,0 см, образование 6,0 × 5,0 × 4,0 см в капсуле с небольшим количеством прилежащей жировой ткани).

Результаты морфологического исследования: первичная опухоль — нефробластома, эпителиальный тип, гистологически группа промежуточного риска (рис. 3). Локальная стадия не определена по причине отсутствия ЛУ и маркировки краев резекции. В материале от 2-й операции — витальный метастаз нефробластомы в печень (рис. 4) и витальная опухоль забрюшинного пространства, сформированные стромальным компонентом (рис. 5). Стенка мочеточника без признаков опухолевого поражения.

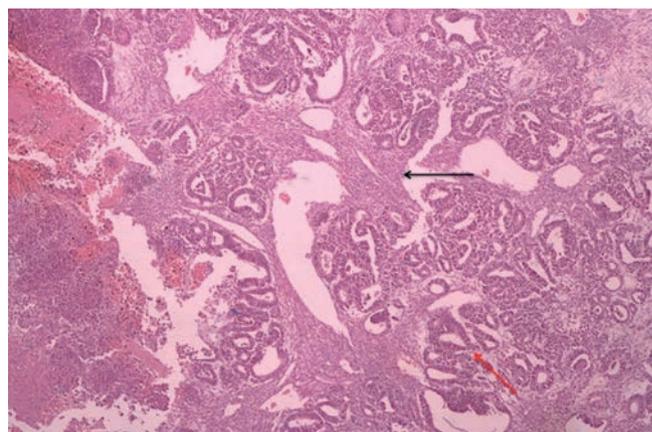


Рис. 3. Первичная опухоль с очагами кровоизлияний и некрозами. Витальный компонент — эпителиальные тубулярные и гломерулоидные структуры (красная стрелка) и небольшое количество волокнистой стромы (черная стрелка). Окрашивание гематоксилином и эозином, × 100

Fig. 3. Primary tumor with foci of hemorrhage and necrosis. The vital component is epithelial tubular and glomeruloid structures (red arrow) and a small amount of fibrous stroma (black arrow). Staining with hematoxylin and eosin, × 100

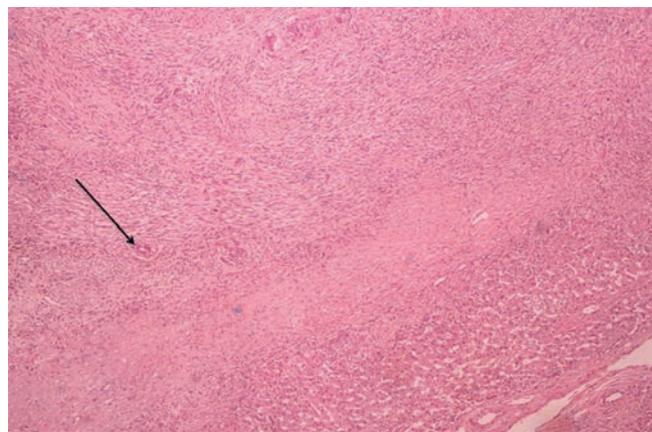
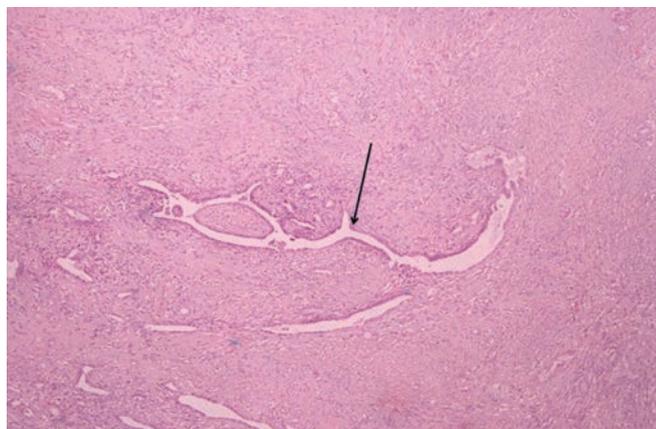


Рис. 4. Ткань печени с метастазом нефробластомы, сформированным ее стромальным компонентом. Видны единичные мелкие тубулярные структуры (стрелка). Окрашивание гематоксилином и эозином, × 100

Fig. 4. Liver tissue with metastasis of the nephroblastoma formed by its stromal component. Single small tubular structures (arrow) are seen. Staining with hematoxylin and eosin, × 100



**Рис. 5.** Опухоль забрюшинного пространства. Стромальный веретено-клеточный компонент со щелевидными комплексами эпителиального паттерна (стрелка). Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 100$

**Fig. 5.** Tumor of retroperitoneal space. Stromal spindle cell component with slit-like epithelial pattern (arrow). Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 100$

После 4-го курса ХТ выполнена позитронно-эмиссионная томография/КТ всего тела с  $^{18}\text{F}$ -дезоксиглюкозой, данных за остаточную опухоль не получено. За оператив-

ным вмешательством следовало 2 курса ICE, всего было проведено 5 противорецидивных курсов ХТ. В связи с ЛТ в анамнезе было решено воздержаться от повторного облучения. Общая продолжительность лечения составила 5 мес. Пациент находится под наблюдением. Продолжительность 2-й ремиссии составляет 18 мес.

#### Обсуждение

Представленный случай демонстрирует важность хирургического этапа лечения первично и в случае рецидива ОВ как компонента мультимодальной терапии. Дальнейшая химиолучевая терапия не обеспечила долговременную 1-ю ремиссию при неадекватном хирургическом лечении (неполное удаление мочеточника). Мы не можем утверждать, что имело место нарушение целостности (разрыв) опухоли до или во время первой операции. Но трудно переоценить значение неoadъювантной ХТ при лечении ОВ.

#### Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brok J., Treger T.D., Gooskens S.L., van den Heuvel-Eibrink M.M., Pritchard-Jones K. Biology and treatment of renal tumours in childhood. *Eur J Cancer* 2016;68:179–95. doi: 10.1016/j.ejca.2016.09.005.
2. Kieran K., Ehrlich P.F. Current surgical standards of care in Wilms tumor. *Urol Oncol* 2016;34(1):13–23. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.05.029.
3. Malogolowkin M., Cotton C.A., Green D.M. et al.; National Wilms Tumor Study Group. Treatment of Wilms tumor relapsing after initial treatment with vincristine, actinomycin D, and doxorubicin. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(2):236–41. doi: 10.1002/pbc.21267.
4. Spreafico F., Pritchard Jones K., Malogolowkin M.H. et al. Treatment of relapsed Wilms tumors: lessons learned. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(12):1807–15. doi: 10.1586/era.09.159.
5. Shamberger R.C., Guthrie K.A., Ritchey M.L. et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg* 1999;229(2):292–7. PMID: PMC1191644.
6. Pein F., Rey A., de Kraker J. et al. Multivariate analysis of adverse prognostic factors (APF) in children with recurrent (Rec) Wilms' tumor (WT) after initial treatment according to SIOP-6 or SIOP-9 strategies. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:170; abstr. 11.
7. Vujančić G.M., Sandstedt B., Harms D. et al.; SIOP Nephroblastoma Scientific Committee. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002;38(2):79–82. PMID: 11813170.
8. Reinhard H., Schmidt A., Furtwängler R. et al. Outcome of relapses of nephroblastoma in patients registered in the SIOP/GPOH trials and studies. *Oncol Rep* 2008;20(2):463–7. PMID: 18636212.