Билатеральная нефробластома у детей. Описание клинического случая

Л.Л. Казакова

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Лилия Леонидовна Казакова lilkin2013@mail.ru

Совершенствование методов диагностики и лечения злокачественных новообразований у детей остается одной из главных задач современной педиатрии. Несмотря на успехи, достигнутые при лечении монолатеральной нефробластомы, двустороннее поражение почек опухолью Вильмса вызывает целый ряд трудностей у врачей-детских онкологов на этапе диагностики, в особенности при выборе стратегии и тактики противоопухолевой терапии. В статье представлено описание клинического случая развития билатеральной нефробластомы у ребенка 5 лет.

Ключевые слова: билатеральная нефробластома, двустороннее поражение почек, новообразование почки, опухоль Вильмса, дети

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-50-55

Bilateral nephroblastoma in children. Description of the clinical case

L.L. Kazakova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Improving the methods of diagnostic and treating malignant neoplasms in children remain a major challenge of modern pediatrics. Despite of the achievements made in the treatment of the monolateral nephroblastoma, the ambilateral kidney dysfunction by the Wilms tumor induces a number of difficulties among the pediatric oncologist at the diagnostic phase, particularly in the setting of the strategy and tactics used in the antitumor therapy. This article represents clinical case of decreasing Bilateral nephroblastoma in children of 5 years.

Key words: bilateral nephroblastoma, bilateral renal damage, kidney neoplasm, Wilms tumor, children

Введение

Нефробластома (опухоль Вильмса) — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных эмбриональных опухолей у детей. С точки зрения эмбриогенеза нефробластома представляет собой солидную злокачественную опухоль, состоящую из производных нефрогенной ткани на разной степени дифференцировки [1].

В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) у детей нефробластома занимает 4-е место, уступая гемобластомам, новообразованиям центральной нервной системы и саркомам мягких тканей. Частота ее встречаемости составляет от 0,4 до 1 случая на 100 тыс. детей в год. Чаще всего опухоль Вильмса диагностируется у детей в возрасте 2–5 лет, редко у новорожденных и у детей старшего возраста, как казуистика описана у взрослых. Обычно опухоль Вильмса возникает спорадически, в 2 % наблюдений она имеет семейный характер, в 10 % случаев она развивается у детей с пороками развития (чаще мочеполовой системы) или генетическими синдромами. Частота встречаемости заболевания среди девочек и мальчиков одинакова [1].

Крайне редко наблюдается двустороннее поражение почек нефробластомой у детей. Билатеральная нефробластома (БН) регистрируется от 4 до 10 % среди всех нефробластом у детей [2]. В литературе имеется небольшое число работ, посвященных данной проблеме. Анализ имеющихся публикаций демонстрирует отсутствие единого представления о тактике пред- и послеоперационной химиотерапии, объеме и этапах выполнения хирургического вмешательства.

Развитие современной медицинской науки и техники изменило представление о диагностике и лечении многих ЗНО у детей. Однако лечение БН по сей день остается нерешенной проблемой.

Описание клинического случая

Девочка, 5 лет. Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, вторых срочных родов. Первая беременность — 2007 г., мальчик, здоров. Данная беременность протекала на фоне вируса простого герпеса на 10-й неделе, варикозной болезни вен нижних конечностей на 30-й неделе, острого гнойного отита на 39-й неделе. Масса тела при рождении — 3940 г, рост — 53 см, оценка по

шкале Ангар — 8/9 баллов. Прививки по национальному календарю. Перенесенные заболевания: острая респираторная вирусная инфекция, ветряная оспа.

Анамнез болезни: в связи с жалобами на выраженный болевой абдоминальный синдром ребенку в 4 года 9 месяцев по месту жительства проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП), на котором обнаружено округлое образование с размытыми контурами размерами 76×72 мм, неоднородной структуры с кистоподобными включениями 5–10 мм, повышенной эхогенности в проекции нижнего полюса правой почки.

Дальнейшее обследование в объеме компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и ОБП подтвердило наличие кистозно-солидного образования правой почки размерами $75 \times 63 \times 67$ мм ($V = 165 \text{ см}^3$), в левой почке выявлено кистозное образование размером до 6 мм.

Учитывая данные анамнеза проведенного обследования, ребенку установлен клиничко-рентгенологический диагноз: новообразование правой почки (опухоль Вильмса?).

Принято решение о начале предоперационной химиотерапии (ХТ) в рамках протокола SIOP-WT-2001.

По месту жительства проведен курс неoadъювантной ХТ по схеме AV по протоколу SIOP-WT-2001 длительностью 4 нед. По его окончании пациентка госпитализирована в отделение онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для проведения хирургического этапа лечения.

На момент госпитализации состояние тяжелое по основному заболеванию, стабильное.

При поступлении проведено дополнительное обследование: референс инициального обследования — КТ ОБП, выполненного по месту жительства, по данным которого отмечено наличие в среднем сегменте правой почки объемного кистозно-солидного образования с четким округлым контуром размерами $73 \times 64 \times 69$ мм ($V = 167 \text{ см}^3$). В среднем сегменте левой почки по передней губе определялось подобное образование размерами до 6 мм (киста?) (рис. 1).

Рис. 1. КТ ОБП (инициально). Объемное образование правой почки размерами $73 \times 64 \times 69$ мм (167 см^3). В среднем сегменте левой почки по передней губе определяется образование размерами до 6 мм (киста?)

Fig. 1. CT scan of the abdominal flank (initial). Volumetric formation the right kidney measuring $73 \times 64 \times 69$ mm (167 см^3). In the middle segment of the left kidney, a lesion of up to 6 mm (cyst?) is defined along the anterior lip

В целях оценки динамики процесса после окончания неoadъювантной ХТ ребенку проведено КТ ОБП, по данным которого констатировано уменьшение образования правой почки на 60 % — $50 \times 56 \times 47$ мм ($V = 66 \text{ см}^3$). Отмечено сохранение в среднем сегменте левой почки по передней губе гиперденсивного очага размером до 6 мм (киста?) (рис. 2).

Рис. 2. КТ ОБП (после 4 нед предоперационной ХТ). Объемное образование правой почки размерами $50 \times 56 \times 47$ мм (66 см^3). Положительная динамика: уменьшение опухоли правой почки на 60 % в сравнении с данными инициальной КТ ОБП. В среднем сегменте левой почки по передней губе определяется гиперденсивный очаг размерами до 6 мм (киста?)

Fig. 2. CT of the abdominal space (after 4 weeks of preoperative chemotherapy). Volumetric formation the right kidney measuring $50 \times 56 \times 47$ mm (66 см^3). Improvement a decrease in the tumor of the right kidney by 60 % in comparison with the data of the initial computed tomography of the abdominal space. In the middle segment of the left kidney, a hyperdense focus of up to 6 mm (cyst?) is defined along the anterior lip

В целях удаления новообразования и его гистологической верификации проведено оперативное вмешательство: лапаротомия, туморнефроуретерэктомия справа. Гистологическая картина соответствовала нефробластоме, диффузной анаплазии, гистологической группе высокого риска, локальной стадии II (опухоль в мягких тканях синуса).

Учитывая стадию и гистологический тип (диффузная анаплазия) заболевания, начата терапия по протоколу SIOP-WT-2001 для группы высокого риска — полихимиотерапия (ПХТ) и лучевая терапия (ЛТ). Образование левой почки требовало динамического наблюдения. Проведен курс ЛТ в объеме облучения области ложа опухоли правой почки в суммарной очаговой дозе (СОД) 25,2 Гр.

После 3 курсов ХТ ребенку проведено контрольное обследование — магнитно-резонансная томография (МРТ) ОБП в целях оценки динамики очага левой почки, по данным которого отмечено сохранение единичного контраст-негативного субкапсулярного очага левой почки размерами 5×4 мм (рис. 3).

В связи с сохранением образования левой почки, которое решено было трактовать не как кистозное образование, а как участок нефробластомоза, принято решение о повторной операции.

Выполнено хирургическое вмешательство: релапаротомия, резекция опухолевого очага левой почки. Гистологическая картина соответствовала фокальной ана-

Рис. 3. МРТ ОБП (после 3 курсов адъювантной ПХТ). В проекции ложа удаленной правой почки патологические образования не определяются. Единичный контраст-негативный субкапсулярный очаг по передней губе левой почки размерами 5 × 4 мм

Fig. 3. MRI of the abdominal space (after 3 courses of adjuvant PCT). In the projection of the bed of the removed right kidney pathological formations are not determined. Single contrast-negative subcapsular focus on the anterior lip of the left kidney with dimensions 5 × 4 mm

плазии, гистологической группе промежуточного риска, III стадии (край резекции опухоли).

Учитывая поражение почек нефробластомой с обеих сторон, диагноз изменен: БН (справа — диффузная анаплазия, гистологически группа высокого риска, локальная стадия II (опухоль в мягких тканях синуса), слева — фокальная анаплазия, гистологически группа промежуточного риска, стадия III (край резекции очага опухоли)). V стадия. Неоадъювантная ХТ по схеме AV протокола SIOP-WT-2001. Лапаротомия, опухоле-нефроуретерэктомия справа. ЛТ на правый фланк в СОД 25,2 Гр. Релапаротомия. Резекция опухолевого очага левой почки. Адъювантная ПХТ по протоколу SIOP-WT-2001.

Учитывая размеры очага левой почки (по данным МРТ ОБП — 5 × 4 мм), местную обработку (коагуляция во время операции) ложа удаленной опухоли, возможные неблагоприятные отдаленные последствия ЛТ, от повторного оперативного вмешательства и ЛТ на единственную почку решено отказаться. Продолжена специфическая терапия по протоколу SIOP-WT-2001 для пациентов группы высокого риска по месту жительства.

После 6 курсов адъювантной ПХТ в целях оценки динамики процесса ребенку по месту жительства выполнено КТ ОБП, на котором обнаружен изоденсивный субкапсулярный очаг в среднем сегменте левой почки в области задней губы размерами 10 × 12 мм с нечетким контуром, накапливающий контраст (рис. 4).

Ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения.

При поступлении проведено обследование в объеме: УЗИ ОБП, рентгенография и КТ ОГК, МРТ ОБП, по данным которых не выявлено патологических изменений, левая почка обычных размеров с ровными контурами, с четкой кортико-медуллярной дифференцировкой, с пострезекционными изменениями в среднем сегменте в области задней губы (рис. 5).

Рис. 4. КТ ОБП (после 6 курсов адъювантной ПХТ). В проекции ложа удаленной правой почки патологические образования не определяются. Изоденсивный субкапсулярный очаг в среднем сегменте левой почки в области задней губы размерами 10 × 12 мм с нечетким контуром, накапливающий контраст, возможно, метастатического характера

Fig. 4. CT of the abdominal space (after 6 courses of adjuvant PCT). In the projection of the bed of the removed right kidney pathological formations are not determined. The isodense subcapsular focus in the middle segment of the left kidney in the region of the posterior lip is 10 × 12 mm in size with an indistinct contour, accumulating contrast, possibly of metastatic nature

Рис. 5. МРТ ОБП (после 8 курсов адъювантной ПХТ). Дообследование очага левой почки, выявленного на КТ ОБП. В проекции ложа удаленной правой почки патологические образования не определяются. Пострезекционные изменения — в среднем сегменте левой почки в области задней губы

Fig. 5. MRI of the abdominal space (after 3 courses of adjuvant PCT) follow-up examination hearth of the left kidney, revealed on a computer tomography of the abdominal space. Pathological formations do not occur in the projection of the bed of the removed right kidney. Post-resectional changes — in the middle segment of the left kidney in the region of the posterior lip

Учитывая результаты проведенного обследования, решено воздержаться от повторного оперативного вмешательства. Продолжена специфическая терапия по протоколу SIOP-WT-2001 для пациентов группы высокого риска по месту жительства.

Для проведения 12-го курса специфической терапии по протоколу SIOP-WT-2001 для больных группы высокого риска и комплексного контрольного обследования после завершения протокольной терапии ребенок госпитализирован в отделение клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

После окончания специфической терапии проведено обследование: УЗИ ОБП, КТ ОГК, МРТ ОБП, сцинтиграфия левой почки, по данным которых в проекции ложа удаленной правой почки патологические образования не определяются, левая почка с пострезекционными изменениями, функция левой почки сохранена (рис. 6).

Рис. 6. МРТ ОБП (после окончания специфической терапии). В проекции ложа удаленной правой почки патологические образования не определяются. Левая почка — с пострезекционными изменениями

Fig. 6. MRI of the abdominal space (after the termination of specific therapy). Pathological formations do not occur in the projection of the bed of the removed right kidney. Left kidney — with post-resectional changes

Данных за наличие остаточного образования не выявлено. Констатирован полный ответ на проведенную терапию. На данный момент длительность наблюдения составляет 12 мес.

Обсуждение

Наиболее частый клинический признак опухоли Вильмса — определяемая пальпаторно опухоль в брюшной полости. Однако нефробластома может длительное время протекать бессимптомно. Иногда отмечаются боли в животе. Гематурия может выявляться при микроскопическом исследовании. Гипертензия отмечается приблизительно у 25 % пациентов [3].

В 10 % случаев нефробластома развивается у детей с пороками развития (чаще мочеполовой системы) или генетическими синдромами.

Наиболее часто встречающимися пороками развития являются: синдром Беквита—Видемана, синдром Перлмана, синдром Дениса—Драша, WAGR-синдром, синдром Симпсона—Голаби—Бемеля [4, 5].

Одной из морфологических особенностей БН является то, что у одного больного в парных органах могут быть диагностированы различные гистологические варианты опухоли.

Гистологическая характеристика опухоли является, пожалуй, одним из самых главных прогностических факторов при нефробластоме. Выделяют 3 основных типа гистологической картины при нефробластоме: эпителиальный, бластный, стромальный.

Для правильной гистологической верификации опухолевой ткани необходимо оценить только жизнеспособные части опухоли, которые должны составлять более 1/3 всей массы опухоли. По меньшей мере 2/3 массы жизнеспособной опухоли должны соответствовать определенному гистологическому типу (или эпителиальному, или стромальному, или бластемному).

Эпителиальные элементы классифицируются следующим образом:

- каналцы — полости, выстланные цилиндрическими эпителиальными клетками, упорядоченно и радиально расположенными вокруг центральной полости; границы клеток острые, они характеризуются базальными, переполненными ядрами;

- розеткообразные структуры — расположенные по кругу опухолевые клетки с удлинёнными яйцевидными ядрами, но без центрального протока;

- папиллярные структуры — продолговатые выросты стромы, покрытые эпителиальными клетками;

- гломерулярные структуры — клубочковидные ткани, состоящие из злокачественных клеток, окруженные хорошо сформированными капсуловидными или довольно плоскими опухолевыми клетками.

Стромальные элементы включают в себя недифференцированные стромальные, миксоидные, фибробластические клетки, гладкие и скелетные мышцы, жировые клетки, хрящевые и остеоидные образования.

Бластемными элементами считаются недифференцированные круглые или удлинённые клетки, которые, как правило, близко расположены друг к другу и не проявляют признаков эпителиальной и/или стромальной дифференциации. Существуют различные модели расположения бластных клеток, и очень часто можно обнаружить несколько разных моделей в одной и той же опухоли. Они включают в себя диффузные, эмбриональные, узловые и базалоидные модели, однако эта вариативность не имеет никакого прогностического или терапевтического значения.

Следует выделить еще один гистологический тип — смешанный, при котором могут сочетаться 2 или все 3 основных гистологических типа нефробластом, но при этом ни один из жизнеспособных компонентов не является доминирующим.

Также следует выделить регрессивный тип гистологической картины. Данный тип рассматривается как опухоль, у которой изменения, вызванные ХТ, составляют более 2/3 всей массы опухоли.

От 5 до 10 % опухолей Вильмса имеют анаплазию, которая характеризуется наличием нетипичных, полиплоидных, митотических фигур, большого размера ядра и гиперхроматики. Наличие анаплазии считается неблагоприятным фактором в течении нефробластомы. Прогностическое значение анаплазии было впервые выявлено Беквитом и Перлманом, которые провели ретроспективное исследование и показали, что выживаемость выше у пациентов без анаплазии. Эти данные были подтверждены во всех последующих исследованиях Национального общества по изучению нефробластом и Детской онкологической группой. В дальнейшем определение анаплазии было дополнительно уточнено, чтобы указать, является ли анаплазия диффузной или фокальной [6].

Фокальная анаплазия характеризуется наличием четко определенного фокуса в интраклеточной пер-

вичной опухоли, причем признаки анаплазии или ярко выраженной атипии ядер в экстракренальных очагах опухоли отсутствуют.

Анаплазия определяется как диффузная, если присутствует один из следующих признаков:

- анаплазия является нелокализованной и/или выходит за рамки капсулы первоначальной опухоли;
- анапластические клетки присутствуют в интракренальных или экстракренальных сосудах, почечной пазухе, экстракапсулярных прорастающих или метастатических очагах;
- анаплазия является фокальной, однако ядерная атипия, по своим признакам похожая на анаплазию (так называемые нестабильные ядерные изменения), присутствует в другом месте опухоли;
- анаплазия, которую трудно четко отграничить от неанапластической опухоли;
- анаплазия, присутствующая в биопсии или другом неполном образце опухоли.

Анаплазия коррелирует с наличием мутации гена *TP53*. В то время как нефробластом без анаплазии практически никогда не содержат мутации этого гена [7, 8].

В соответствии с протоколом SIOP-WT-2001 в лечении моносторонней нефробластомы используется сочетание 3 методов: хирургического, лучевого и химиотерапевтического.

Однако не существует единого представления о лечении БН. Одной из основных причин является небольшое число наблюдений у авторов в связи с редкостью данного заболевания.

P. Ehrlich et al. представили первое проспективное исследование по лечению БН на большой когорте больных ($n = 208$) [9]. В оценку были включены 189/208 пациентов. Исследователи использовали индукционную ПХТ 3 препаратами (винкристин, дактиномицин, доксорубицин) в течение 6 или 12 нед. Четырехлетняя общая выживаемость составила 94,9 %, безрецидивная выживаемость — 82,1 %.

По данным авторов, у 23 пациентов развился рецидив заболевания, у 7 — прогрессия заболевания.

После индукционной ХТ 163 (84,0 %) исследуемых из 189 прошли хирургическое лечение по меньшей мере одной почки. У 39 % всех больных сохранены части обеих почек. Хирургические подходы включали: одностороннюю общую туморнефроуретерэктомию с контралатеральной частичной нефрэктомией (48 %), двустороннюю частичную туморнефроуретерэктомию (35 %), одностороннюю общую туморнефроуретерэктомию (10,5 %), одностороннюю частичную туморнефроуретерэктомию (4 %) и двустороннюю общую туморнефроуретерэктомию (2,5 %).

Этот подход к лечению, включающий стандартизованную предоперационную ХТ 3 препаратами и хирургическую резекцию в течение 12 нед после постановки диагноза, улучшил бессобытийную выживаемость и общую выживаемость у пациентов с билатеральным поражением почек.

Выводы

БН регистрируется от 4 до 10 % среди всех случаев нефробластом у детей. Согласно протоколу SIOP-WT-2001 в лечении нефробластомы используются 3 основных метода лечения: ПХТ, хирургическое вмешательство, ЛТ. Однако до сих пор нет единого алгоритма в выборе предоперационной ХТ, количестве, сроках, объеме хирургического вмешательства при БН. Описанный клинический случай подчеркивает необходимость дальнейших многочисленных исследований для выработки единой стратегии диагностики и лечения данной нозологии.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

Данная статья стала победителем Конкурса на получение тревел-гранта IX Межрегионального совещания НОДГО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Erginel B., Vural S., Akin M. et al. Wilms' tumor: a 24-year retrospective study from a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31(5):409–14. doi: 10.3109/08880018.2014.930767.
2. Hoffer F.A. Magnetic resonance imaging of abdominal masses in the pediatric patient. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26(4):212–23. PMID: 16152736.
3. Алиев М.Д., Поляков В.Г., Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Детская онкология. Национальное руководство. М.: Издательская группа РОНЦ, Практическая медицина, 2012. 684 с. [Aliev M.D., Polyakov V.G., Mentkevich G.L., Mayakova S.A. Pediatric oncology. National guidelines. M.: Publishing group RONTs, Practicheskaya meditsina, 2012. 684 p. (In Russ.)].
4. Peres E.M., Savasan S., Cushing B. et al. Chromosome analyses of 16 cases of Wilms tumor: different pattern in unfavorable histology. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;148(1):66–70. PMID: 14697643.
5. Perotti D., Mondini P., Terenziani M. et al. *WT1* gene analysis in sporadic early-onset and bilateral wilms tumor patients without associated abnormalities. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(4):197–201. PMID: 15838390.
6. Faria P., Beckwith J.B., Mishra K. et al. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor-new definitions with prognostic significance: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol* 1996;20(8):909–20. PMID: 8712292.
7. Bardeesy N., Falkoff D., Petruzzi M.J. et al. Anaplastic Wilms' tumour, a subtype displaying poor prognosis, harbours p53 gene mutations. *Nat Genet* 1994;7(1):91–7. doi: 10.1038/ng0594-91.
8. Breslow N., Sharples K., Beckwith J.B. et al. Prognostic factors in nonmetastatic, favorable histology Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1991;68(11):2345–53. PMID: 1657352.
9. Ehrlich P., Chi Y.Y., Chintagumpala M.M. et al. Results of the First Prospective Multi-institutional Treatment Study in Children With Bilateral Wilms Tumor (AREN0534): A Report From the Children's Oncology Group. *Ann Surg* 2017;266(3):470–8. doi: 10.1097/SLA.0000000000002356.

Статья поступила в редакцию: 01.03.2018. Принята в печать: 25.03.2018.

Article was received by the editorial staff: 01.03.2018. Accepted for publication: 25.03.2018.