

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-4-25-32>

Врожденная мезобластная нефрома. Собственный опыт НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Г.Б. Сагоян¹, М.В. Рубанская¹, Д.В. Шевцов¹, М.А. Рубанский¹, П.А. Керимов¹,
А.М. Сулейманова¹, Р.И. Пименов¹, А.С. Тёмный¹, О.А. Кириллова¹, Е.В. Захарова¹,
О.П. Близиуков¹, Х.И. Жуманиёзов², А.П. Казанцев¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²Ташкентский педиатрический медицинский институт; Республика Узбекистан, 100140, Ташкент, ул. Богишамол, 223

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян g.sagojan@ronc.ru

Врожденная мезобластная нефрома (ВМН) — редкая первичная опухоль почки у детей раннего возраста, характеризующаяся промежуточным биологическим поведением. Основным методом лечения является радикальное удаление опухоли. Цель данного исследования — анализ собственного опыта по лечению пациентов с диагнозом ВМН. Родители больных дали согласие на использование информации о них, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: врожденная мезобластная нефрома, редкие опухоли, дети

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Рубанская М.В., Шевцов Д.В., Рубанский М.А., Керимов П.А., Сулейманова А.М., Пименов Р.И., Тёмный А.С., Кириллова О.А., Захарова Е.В., Близиуков О.П., Жуманиёзов Х.И., Казанцев А.П., Варфоломеева С.Р. Врожденная мезобластная нефрома. Собственный опыт НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):25–32.

Congenital mesoblastic nephroma. Own experience of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia

G.B. Sagoyan¹, M.V. Rubanskaya¹, D.V. Shevtsov¹, M.A. Rubanskiy¹, P.A. Kerimov¹, A.M. Suleymanova¹, R.I. Pimenov¹,
A.S. Temnyy¹, O.A. Kirillova¹, E.V. Zakharova¹, O.P. Bliznyukov¹, H.I. Zhumaniyozov², A.P. Kazantsev¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology,
Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Tashkent Pediatric Medical Institute; 223 Bogishamol St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan

Congenital mesoblastic nephroma (CMN) is a rare primary kidney tumor in young children, characterized by intermediate biological behavior. The main treatment method is the radical removal of the tumor. The purpose of this study is to analyze our own experience in the treatment of patients with a diagnosis of CMN. Parents of patients agreed to the use of information about them, including photographs, in scientific research and publications.

Key words: congenital mesoblastic nephroma, rare tumors, children

For citation: Sagoyan G.B., Rubanskaya M.V., Shevtsov D.V., Rubanskiy M.A., Kerimov P.A., Suleymanova A.M., Pimenov R.I., Temnyy A.S., Kirillova O.A., Zakharova E.V., Bliznyukov O.P., Zhumaniyozov H.I., Kazantsev A.P., Varfolomeeva S.R. Congenital mesoblastic nephroma. Own experience of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):25–32.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: g.sagojan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

М.В. Рубанская: к.м.н., старший научный сотрудник 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

Д.В. Шевцов: врач-детский онколог 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

М.А. Рубанский: к.м.н., врач-детский хирург 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: mrubansky@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>

П.А. Керимов: д.м.н., ведущий научный сотрудник 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>

А.М. Сулейманова: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.suleymanova@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Р.И. Пименов: врач-детский онколог 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: onco@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5913-3604>

А.С. Тёмный: врач-детский хирург 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

О.А. Кириллова: к.м.н., врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kirillovaoo@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2794-6886>
 Е.В. Захарова: к.м.н., старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_zaharova_61@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4847-1691>
 О.П. Близиуков: д.м.н., заведующий отделом морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: blisnikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2401-5007>
 Х.И. Жуманиёзов: ассистент кафедры госпитальной детской онкологии и онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института, e-mail: mail@tashpmi.uz; <https://orcid.org/0000-0003-1185-9016>
 А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий 2-м хирургическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе – директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, исполнительный директор РОО НОДГО, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: g.sagojan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159
M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Researcher and Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
D.V. Shevtsov: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>
M.A. Rubanskiy: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mrubansky@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>
P.A. Kerimov: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
A.M. Suleymanova: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.sulejmanova@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>
R.I. Pimenov: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: onco@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5913-3604>
A.S. Temnyy: Pediatric Surgeon Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>
O.A. Kirillova: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist Department of Radiology Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kirillovaoo@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2794-6886>
E.V. Zakharova: Cand. of Sci. (Med.), Researcher Department of Radiology Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_zaharova_61@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4847-1691>
O.P. Bliznyukov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: blisnikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2401-5007>
H.I. Zhumaniyozov: assistant of the Department of Pediatric Oncology of the Tashkent Pediatric Medical Institute, e-mail: mail@tashpmi.uz; <https://orcid.org/0000-0003-1185-9016>
A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work – Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Г.Б. Сагоян: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме
 М.В. Рубанская, М.А. Рубанский: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, анализ научного материала, литературное редактирование
 Д.В. Шевцов, А.М. Сулейманова, Р.И. Пименов, А.С. Тёмный, Х.И. Жуманиёзов: анализ научного материала, описание клинического случая
 А.П. Казанцев, П.А. Керимов: хирургическое сопровождение пациента, описание клинического случая
 О.А. Кириллова, Е.В. Захарова: предоставление данных визуализации и их описание
 О.П. Близиуков: предоставление данных гистологической картины опухоли с их описанием
 С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи, научная редакция статьи

Authors' contributions

G.B. Sagoyan: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing an abstract
M.V. Rubanskaya, M.A. Rubanskiy: selection of topics for publication, design of the article, the analysis of scientific material, data collection, description of the clinical case, literary editing
D.V. Shevtsov, A.M. Suleymanova, R.I. Pimenov, A.S. Temnyy, H.I. Zhumaniyozov: analysis of the data obtained, description of the clinical case
A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov: surgical support of patients
O.A. Kirillova, E.V. Zakharova: submitting imaging data and the description
O.P. Bliznyukov: submitting histology data
S.R. Varfolomeeva: design of the article, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Опухоли почек у детей составляют 6–8 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) детского возраста [1]. Наиболее частая первичная злокачественная опухоль почек у детей – опухоль Вильмса, на ее долю приходится 85% от всех случаев опухолей почек у детей [1, 2].

Врожденная мезобластная нефрома (ВМН) – редкое ЗНО, составляющее 3 % всех новообразований почек у детей [3, 4]. ВМН наиболее распространенная опухоль почки у детей первых 6 месяцев жизни [4, 5]. В 15 % случаев диагностируется при пренатальном скрининге беременных во время ультразвукового исследования (УЗИ) [5, 6].

Bolande et al. в 1967 г. впервые использовали термин ВМН и описали образование почек, имеющее отличное от классической трехфазной нефробластомы строение опухоли [7].

Гистологически выделяют 3 типа ВМН: классический, клеточный и смешанный [4]. Следует отметить, что для клеточного и смешанного типов ВМН характерно выявление мутации в опухолевых клетках, наличие гибридного гена *ETV6/NTRK3* [6, 8].

Основной метод лечения ВМН – хирургическое радикальное удаление опухоли [9].

Цель настоящей публикации – анализ собственного опыта НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) по лечению пациентов с диагнозом ВМН.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ пациентов с верифицированным на базе лаборатории патоморфологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина диагнозом ВМН за период с июля 2002 г. по апрель 2018 г. (188 мес).

В анализ включены 16 пациентов: все больные получали лечение в условиях НИИ ДООГ, 1 пациент поступил с рецидивом после проведенного хирургического лечения по месту жительства (см. клинический случай).

Диагноз установлен на основании гистологического исследования согласно критериям классификации опухолей почек Всемирной организации здравоохранения.

Всем пациентам проводилась оценка результатов инструментальных методов обследования, включая компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Для оценки статуса гена *ETV6* всем больным выполнено цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

Оценивался объем проведенного хирургического лечения. Для этого использовалась следующая классификация: R0 – микроскопически радикальная операция; R1 – микроскопически нерадикальная; R2 – макроскопически нерадикальная операция.

Проанализированы отдаленные результаты лечения пациентов с ВМН.

Результаты

В исследование включены 16 пациентов за период с июля 2002 г. по апрель 2018 г. Из них 1 больной поступил в отделение с рецидивом заболевания.

Медиана возраста на момент развития первых симптомов составила 1,1 мес (диапазон – 0–7 мес), тогда как медиана возраста на момент постановки диагноза была равна 2,9 мес (диапазон – 1–8 мес). Распределение по полу выглядело следующим образом: 10/16 (62,5 %) – мальчики, 6/16 (37,5 %) – девочки.

В 25 % (4/16) случаев опухоль была выявлена пренатально при плановом скрининге беременных. В 25 % (4/16) – в связи с жалобами на увеличение живота ребенка и в 50 % (8/16) образование было выявлено случайно при плановом УЗИ органов брюшной полости (ОБП).

Всем пациентам проведены КТ/МРТ ОБП – сканирование с контрастным усилением, а также КТ органов грудной клетки (ОГК). Ни у одного из них данных за наличие отдаленных метастазов получено не было.

Характеристика больных представлена в табл. 1 и 2: латеральность опухолевого процесса выявлялась одинаково часто как справа, так и слева – в 50 % (8/16) случаев.

Всем пациентам на первом этапе выполнено хирургическое лечение в объеме: 13/16 (81,3 %) больным – срединная лапаротомия, нефроуретерэктомия; 2/16 (12,5 %) – лапароскопическая нефроуретерэктомия и 1/16 (6,2 %) – лапароскопическая резекция почки (длительность наблюдения за этим пациентом составила 110 мес, ребенок жив).

Всем детям хирургическое лечение выполнено в объеме R0-резекции, что подтверждено данными микроскопического исследования.

У 8 (50 %) пациентов была установлена I стадия заболевания, у 7 (43,7 %) – II стадия и у 1 (6,3 %) – III стадия (интраоперационный разрыв капсулы опухоли (по месту жительства)).

У 12/16 (75 %) больных гистологический тип ВМН соответствовал классическому, у 3/16 (18,8 %) обнаружен клеточный тип и у 1 (6,2 %) пациента – смешанный тип.

При проведении цитогенетического исследования методом FISH у 2/3 (66,6 %) пациентов с клеточным типом ВМН выявлен ген *ETV6*.

Медиана наблюдения от момента постановки диагноза составила 48,3 мес (диапазон – 7–118 мес), все пациенты живы.

Клинический случай

Мальчик родился от 4-й беременности, протекавшей на фоне многоводия в III триместре, вторых родов, родоразрешение оперативное путем кесарева сечения на 39-й неделе беременности. Масса тела при рождении – 3500 г, рост – 54 см. По шкале Ангар – 7/8 баллов.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ВМН (n = 16), включенных в исследование (собственные данные)

Table 1. Characterization of patients with congenital mesoblastic nephroma (n = 16) included in the study (own data)

№ пациента Пол Patient No. Gender	Возраст на момент постановки диагноза (месяцы) Age at time of diagnosis (months)	Гистология/тип Histology/Type	Латеральность Laterality	Стадия Stage	Методика постановки диагноза Method of diagnosis
1 Девочка Girl	1,0	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Слева Left	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
2 Девочка Girl	1,6	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Слева Left	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
3 Мальчик Boy	2,1	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Справа Right	II	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
4 Девочка Girl	3,5	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Справа Right	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
5 Девочка Girl	2,4	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Справа Right	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
6 Мальчик Boy	2,7	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Слева Left	II	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
7 Мальчик Boy	3,5	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Справа Right	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
8 Мальчик Boy	3,8	ВМН/клеточный Congenital mesoblastic nephroma/cellular	Слева Left	III	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
9 Мальчик Boy	7,8	ВМН/смешанный Congenital mesoblastic nephroma/mixed	Слева Left	II	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
10 Мальчик Boy	1,8	ВМН/клеточный Congenital mesoblastic nephroma/cellular	Слева Left	II	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
11 Мальчик Boy	2,9	ВМН/клеточный Congenital mesoblastic nephroma/cellular	Справа Right	II	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
12 Мальчик Boy	0,8	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Слева Left	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
13 Мальчик Boy	7,8	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Слева Left	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
14 Мальчик Boy	4,2	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Справа Right	II	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
15 Девочка Girl	2,9	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Справа Right	I	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor
16 Девочка Girl	3,8	ВМН/классический Congenital mesoblastic nephroma/classic	Справа Right	II	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor

В возрасте 1 месяца ребенку выполнено плановое УЗИ ОБП, выявлено образование левой почки. Врачом-детским онкологом (по месту жительства) рекомендовано динамическое наблюдение.

В возрасте 3 месяцев по данным УЗИ ОБП в динамике выявлено увеличение образования левой почки, в связи с чем ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства, выполнено обследование.

КТ ОБП: объемное образование левой почки, неоднородное по структуре, кистозно-солидное строения, размерами 68 × 57 × 69 мм (объем – 139 см³).

По данным рентгенографии ОГК патологии и очаговых изменений не выявлено.

После проведения необходимого объема диагностических исследований, учитывая возраст пациента, на первом этапе выполнено оперативное лечение в объеме нефроуретерэктомии слева (доступ – поперечный разрез в левой половине брюшной полости выше пупка; осложнение – интраоперационный разрыв капсулы опухоли с излитием опухолевой массы в брюшную полость).

Гистологические характеристики опухоли соответствовали ВМН, клеточный тип, локальная стадия III (интраоперационный разрыв капсулы опухоли) (рис. 1).

Таблица 2. Характеристика пациентов с ВМН (n = 16), включенных в исследование (собственные данные)

Table 2. Characterization of patients with congenital mesoblastic nephroma (n = 16) included in the study (own data)

№ пациента Пол Patient No. Gender	Первые симптомы First symptoms	Ген <i>ETV6</i> <i>ETV6</i> gene	Объем терапии Therapy volume	Ответ на терапию Response to therapy	Статус пациента на момент написания статьи (длительность наблюдения, мес) Patient status at time of writing (duration of observation, months)
1 Девочка Girl	Пренатально, на 32-й неделе по данным УЗИ <i>Prenatal, at the 32nd week according to ultrasound</i>	Нет <i>No</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жива без признаков заболевания (56,5) <i>Alive without disease (56.5)</i>
2 Девочка Girl	Пренатально, на 23-й неделе по данным УЗИ <i>Prenatal, at the 23rd week according to ultrasound</i>	Нет <i>No</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жива без признаков заболевания (118,1) <i>Alive without disease (118.1)</i>
3 Мальчик Boy	Пренатально, на 40-й неделе по данным УЗИ <i>Prenatal, on the 40th week according to ultrasound</i>	Нет <i>No</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив без признаков заболевания (85,2) <i>Alive without disease (85.2)</i>
4 Девочка Girl	Бессимптомное течение/ плановое УЗИ <i>Asymptomatic/planned ultrasound</i>	Нет <i>No</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жива без признаков заболевания (101,0) <i>Alive without disease (101.0)</i>
5 Девочка Girl	Увеличение размеров живота <i>Enlargement of the abdomen</i>	Нет <i>No</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жива без признаков заболевания (48,4) <i>Alive without disease (48.4)</i>
6 Мальчик Boy	Бессимптомное течение/ плановое УЗИ <i>Asymptomatic/planned ultrasound</i>	Нет <i>No</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив без признаков заболевания (24,3) <i>Alive without disease (24.3)</i>
7 Мальчик Boy	Бессимптомное течение/ плановое УЗИ <i>Asymptomatic/planned ultrasound</i>	Нет <i>No</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив без признаков заболевания (110,3) <i>Alive without disease (110.3)</i>
8 Мальчик Boy	Бессимптомное течение/ плановое УЗИ <i>Asymptomatic/planned ultrasound</i>	Да <i>Yes</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Рецидив через 6 мес от первой операции (по месту жительства) <i>Relapse after 6 months from the first operation (at the place of residence)</i> Жив без признаков заболевания (26,8) <i>Alive without disease (26.8)</i>
9 Мальчик Boy	Бессимптомное течение/ плановое УЗИ <i>Asymptomatic/planned ultrasound</i>	Нет <i>No</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив без признаков заболевания (24,2) <i>Alive without disease (24.2)</i>
10 Мальчик Boy	Бессимптомное течение/ плановое УЗИ <i>Asymptomatic/planned ultrasound</i>	Да <i>Yes</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив без признаков заболевания (22,8) <i>Alive without disease (22.8)</i>
11 Мальчик Boy	Первые сутки жизни, увеличение размеров живота <i>First day of life, enlargement of the abdomen</i>	Нет <i>No</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив без признаков заболевания (48,2) <i>Alive without disease (48.2)</i>
12 Мальчик Boy	Пренатально, на 40-й неделе по данным УЗИ <i>Prenatal, on the 40th week according to ultrasound</i>	Нет <i>No</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив без признаков заболевания (13,1) <i>Alive without disease (13.1)</i>
13 Мальчик Boy	Увеличение размеров живота <i>Enlargement of the abdomen</i>	Нет <i>No</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив без признаков заболевания (7,2) <i>Alive without disease (7.2)</i>
14 Мальчик Boy	Бессимптомное течение/ плановое УЗИ <i>Asymptomatic/planned ultrasound</i>	Нет <i>No</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жив без признаков заболевания (69,3) <i>Alive without disease (69.3)</i>
15 Девочка Girl	Увеличение размеров живота <i>Enlargement of the abdomen</i>	Нет <i>No</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жива без признаков заболевания (48,8) <i>Alive without disease (48.8)</i>
16 Девочка Girl	Увеличение размеров живота <i>Enlargement of the abdomen</i>	Нет <i>No</i>	Удаление опухоли, R0 <i>Tumor removal, R0</i>	Полный ответ <i>Complete response</i>	Жива без признаков заболевания (35,8) <i>Alive without disease (35.8)</i>

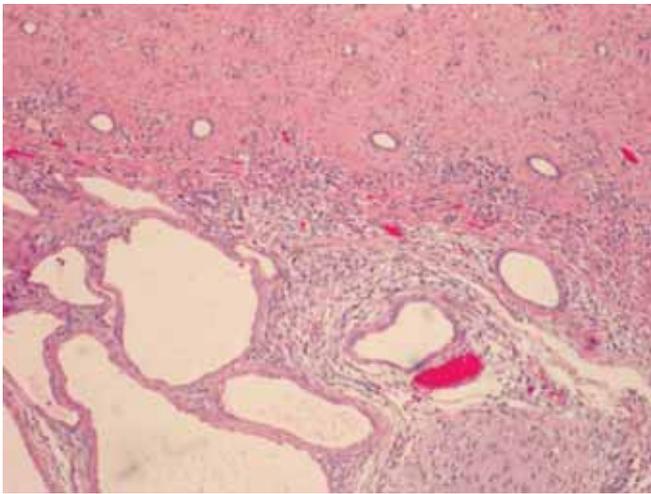


Рис. 1. Гистологическая картина ВМН, клеточный тип. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 1. The histological picture of congenital mesoblastic nephroma, cellular type. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$

Учитывая гистологический вариант опухоли, принято решение оставить ребенка под динамическим наблюдением.

Однако через 6 мес после оперативного лечения при контрольном обследовании по данным УЗИ ОБП в ложе удаленной левой почки визуализировалось гипозоногенное образование размерами $50 \times 44 \times 33$ мм (объем — $37,8 \text{ см}^3$). Родители от предложенного повторного оперативного вмешательства по месту жительства отказались.

В возрасте 11 месяцев ребенок госпитализирован во 2-е хирургическое отделение опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для дальнейшего дообследования и определения тактики специального лечения.

Ребенку проведено комплексное обследование.

Определение концентраций онкомаркеров в крови: альфа-фетопrotein, нейронспецифическая енолаза, бета-хорионический гонадотропин, ферритин, лактат-дегидрогеназа — в пределах возрастной нормы.

КТ ОБП с внутривенным контрастированием: забрюшинно паравертебрально слева на уровне Th12-L3 позвонков (в области ложа удаленной левой почки с опухолью) выявлено объемное образование с неровными контурами размерами $57 \times 42 \times 61$ мм (объем — 76 см^3). Структура опухоли неоднородна за счет множественных низкоплотных и кистозных зон (рис. 2).

КТ ОГК: очаговые и инфильтративные изменения не выявлены.

После проведения необходимого объема диагностических исследований на клиническом консилиуме принято решение о проведении хирургического этапа лечения, принимая во внимание возможность выполнения радикального удаления опухоли.

Ребенку выполнен оперативный этап лечения в объеме: срединная лапаротомия, удаление опухоли, адреналэктомия. Согласно протоколу операции опухоль удалена макроскопически радикально.

Гистологическое заключение соответствовало первичному заключению, в краях резекции опухоль не

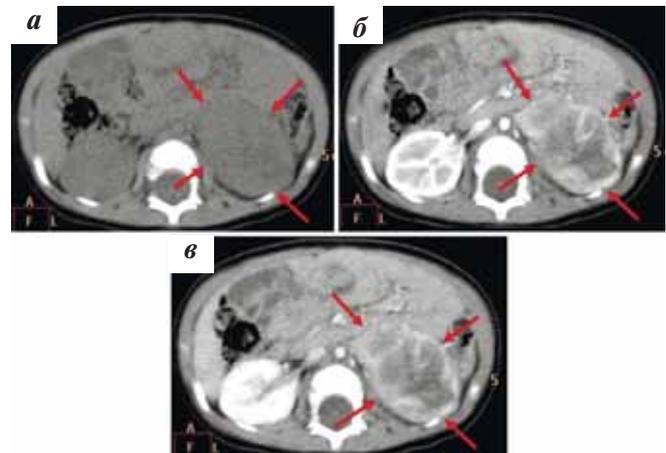


Рис. 2. КТ ОБП с контрастным усилением: а — нативная фаза; б — артериальная фаза; в — выделительная фаза. В забрюшинном пространстве слева в ложе удаленной опухоли левой почки выявляется объемное крупнобугристое образование, неоднородное по структуре за счет перепонок и зон жидкостной и паренхиматозной плотности. Образование неоднородно накапливает контрастный препарат по перепоночкам и в периферических отделах

Fig. 2. CT scan of the abdominal organs with contrast enhancement: a — native phase; б — arterial phase; в — excretory phase. In the retroperitoneal space on the left, in the bed of the removed tumor of the left kidney, a large coarse formation appears which is heterogeneous in structure due to jumpers and zones of liquid and parenchymal density. Education heterogeneously accumulates a contrast drug in the jumpers and in the peripheral regions

обнаружена. Объем оперативного вмешательства был интерпретирован как R0-резекция.

Цитогенетическое исследование методом FISH: как в первичном операционном материале, так и в рецидивной опухоли обнаружена перестройка гена ETV6.

Таким образом, с учетом гистологического варианта опухоли, радикально выполненного хирургического лечения и объема резекции (R0), было принято решение дальнейшего специального лечения (химиотерапевтического) пациенту не проводить, ребенок в удовлетворительном соматическом статусе был выписан из отделения. На данный момент длительность наблюдения составляет 27 мес, сохраняется полный ответ по основному заболеванию.

Обсуждение

ВМН — редкая первичная опухоль почки у детей раннего возраста, характеризующаяся промежуточным биологическим поведением [3, 4]. На долю ВМН приходится 3 % всех случаев опухолей почек у детей [3–5]. В литературе не имеется описаний с двусторонним поражением почек при ВМН, в отличие от опухоли Вильмса.

ВМН диагностируется у детей первых 6 месяцев жизни, в данной когорте пациентов в 50 % случаев всех новообразований почек диагностируются именно ВМН [4, 5]. В 15 % случаев они обнаруживаются пренатально или в первые дни жизни ребенка, что демонстрирует эмбриональное происхождение опухоли [5, 6]. Чаше ВМН встречается у мальчиков, чем у девочек [9]. В нашей когорте пациентов пренатально новообразование выявлено у 4 (25 %) из 16 пациентов, и в большинстве случаев — 62,5 % (10/16) — у маль-

чиков, что вполне коррелирует с международными данными.

Согласно большинству опубликованных случаев, средний возраст пациентов составляет менее 1 месяца [9].

Для ВМН нехарактерно метастазирование, однако в случаях рецидива заболевания описаны метастазы в головной мозг, легкие [9].

Для ВМН характерно наличие реципрокной транслокации $t(12;15)(p13, q25)$ с формированием химерного гена *ETV6/NTRK3*. У части пациентов с ВМН описана трисомия по 11-й хромосоме, редко – трисомия по хромосомам 2, 8, 9, 10, 17, 18, 20 [6, 8, 10, 11]. Следует отметить, что химерный ген *ETV6/NTRK3* и представленные выше трисомии описаны только у пациентов с клеточным и смешанным типами ВМН [8]. Клеточный и классический типы ВМН рассматриваются как почечный аналог инфантильной фибросаркомы с поражением мягких тканей, учитывая схожую гистологическую картину и молекулярно-генетические особенности этих видов новообразований (ген *ETV6/NTRK3*) [12]. В нашем исследовании всем пациентам было проведено цитогенетическое исследование методом FISH и только у 2 больных с клеточным типом ВМН выявлен ген *ETV6*.

В журнале Nature Communications в 2018 г. были опубликованы результаты исследовательской группы, по их данным при ВМН клеточного типа, без выявленного гена *ETV6/NTRK3*, в некоторых случаях обнаруживается мутация в генах *BRAF* или *NTRK1*. В 70 % случаев при классическом и смешанном типах ВМН выявляется мутация *EGFR* [13].

В настоящее время в научной литературе описываются единичные случаи, указывающие на наличие предрасполагающих факторов к развитию данного вида опухоли. Так, описаны 3 клинических случая ВМН, ассоциированных с синдромом Беквита–Видемана [14]. I. В. Fuchs et. al в 2013 г. опубликовали работу о семейной форме ВМН [15].

Выделяют 3 гистологических типа ВМН: классический, клеточный и смешанный [4].

Микроскопически ВМН классического типа состоит из веретеновидных клеток, образующих пучки, эти клетки склонны к инфильтрирующему росту в нормальную паренхиму почки. Характерно отсутствие некрозов, умеренное количество митозов.

Клеточный тип ВМН в большинстве случаев представлен солидным характером роста, оказывающим компримирующее воздействие на здоровую паренхиму почки. Микроскопически для ВМН клеточного типа характерны некрозы и большое число клеток, находящихся в фазе митоза.

Смешанный тип ВМН – это промежуточный вариант между двумя вышеописанными.

В большинстве случаев при ВМН отмечается бессимптомное течение, увеличение живота в объеме. К редким клиническим проявлениям относятся: водянка плода, гиперкальциемия, артериальная гипертензия, гематурия [5, 9].

В литературе имеется описание единичного клинического случая пациента с ВМН клеточного типа с транслокацией $t(12;15)(p13, q25)$ и феноменом спонтанной регрессии [16].

Диагностика включает в себя обязательное выполнение КТ/МРТ ОБП с внутривенным контрастированием, мультиспиральной КТ ОГК в целях исключения ЗНО почки с возможными отдаленными метастазами. В 80 % случаев ВМН выявляется на I/II стадии заболевания [5, 17]. При данном виде новообразования отсутствуют специфические радиологические критерии, однако имеется ряд признаков, характерных для того или иного морфологического варианта ВМН. Так, классический тип представлен преимущественно солидным компонентом. Для клеточного типа характерно преобладание неоднородного кистозно-солидного варианта. Кистозные участки могут соответствовать кистам, некрозам и кровоизлияниям [5].

Дифференциальный диагноз ВМН включает в себя целый ряд нозологий: злокачественная рабдоидная опухоль почки, нефробластома, нефробластоматоз, пороки развития почки, нейробластома (в случае локализации опухоли в области верхнего полюса почки).

Важно отметить, что на первом этапе лечения всем пациентам с опухолью почек в возрасте до 6 месяцев рекомендуется выполнение хирургического вмешательства [9]. В нашей когорте больных всем пациентам (100 %) первым этапом проведена операция.

Основным методом лечения на сегодняшний день является радикальная туморуретернефрэктомия с удалением околопочечной клетчатки [9].

Прогноз при ВМН благоприятный. Пятилетняя общая выживаемость детей с ВМН составляет 95 %, бессобытийная – 94 % [9, 18]. Рецидивы возникают в 4 % случаев, в основном в течение первого года после постановки диагноза и выполненного хирургического лечения. Рецидив при ВМН может быть как локальным, так и метастатическим, чаще появляется у пациентов с клеточным вариантом строения опухоли. К неблагоприятным прогностическим факторам можно отнести: возраст старше 3 месяцев на момент постановки диагноза, клеточный тип ВМН и III стадию заболевания, что подтверждают собственные данные на примере приведенного клинического случая.

Согласно клиническим рекомендациям UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 (The Renal Tumor Study Group of the International Society of Pediatric Oncology), пациентам с III стадией заболевания и классическим типом ВМН, а также с клеточным типом ВМН в случае R0-резекции, послеоперационное лечение не требуется, рекомендуется динамическое наблюдение. Больным с клеточным вариантом строения ВМН и положительными краями резекции после операции, рекомендуется повторное вмешательство в целях достижения R0. В тех случаях, когда R0-резекция не достигнута даже при повторной операции, следует рассмотреть вопрос о проведении химиотерапии в режиме VA (винкристин, актиномицин) в течение 28 нед.

Выводы

Опыт НИИ ДоИГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина демонстрирует важность комплексного обследования, междисциплинарного подхода, своевременной диагностики пациентов с ВМН. Кроме того, важным фактом является то, что при выполнении радикальной операции прогноз заболевания в целом благоприятный.

Всем пациентам в возрасте до 6 месяцев с опухолью почек на первом этапе необходимо выполнение радикального хирургического лечения.

Роль послеоперационной химиотерапии у пациентов с III стадией заболевания до конца не определена и требует междисциплинарного подхода и анализа в рамках современных клинических исследований.

ВМН – гетерогенная опухоль, в связи с чем для лучшего понимания ее биологического поведения необходимо дальнейшее изучение молекулярно-генетического профиля ВМН на большей когорте пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pastore G., Znaor A., Spreafico F., Graf N., Pritchard-Jones K., Steliarova-Foucher E. Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2103–14. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.010.
- Vujanic G.M., Sandstedt B. The pathology of Wilms tumor (nephroblastoma): the international Society of Paediatric Oncology approach. *J Clin Pathol* 2010;63(2):102–9. doi: 10.1136/jcp.2009.064600.
- Reinhard H., Semler O., Bürger D., Bode U., Flentje M., Göbel U., Gutjahr P., Leuschner I., Maass E., Niggli F., Scheel-Walter H.G., Stöckle M., Thüroff J.W., Tröger J., Weirich A., von Schweinitz D., Zoubek A., Graf N. Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Padiatr* 2004;216(3):132–40. doi: 10.1055/s-2004-822625.
- Pettinato G., Manivel J.C., Wick M.R., Dehner L.P. Classical and cellular (atypical) congenital mesoblastic nephroma: a clinicopathologic, ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study. *Hum Pathol* 1989;20(7):682–90. doi: 10.1016/0046-8177(89)90156-1.
- Furtwaengler R., Reinhard H., Leuschner I., Schenk J.P., Goebel U., Claviez A., Kulozik A., Zoubek A., von Schweinitz D., Graf N.; Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Nephroblastoma Study Group. Mesoblastic nephroma – a report from the Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Cancer* 2006;106(10):2275–83. doi: 10.1002/cncr.21836.
- Watanabe N., Haruta M., Soejima H., Fukushi D., Yokomori K., Nakadate H., Okita H., Hata J.I., Fukuzawa M., Kaneko Y. Duplication of the paternal IGF2 allele in trisomy 11 and elevated expression levels of IGF2 mRNA in congenital mesoblastic nephroma of the cellular or mixed type. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46(10):929–35. doi: 10.1002/gcc.20481.
- Bolande R.P., Brough A.J., Izant R.J. Jr. Congenital mesoblastic nephroma of infancy. A report of eight cases and the relationship to Wilms' tumor. *Pediatrics* 1967;40(2):272–8. PMID: 4378178.
- Anderson J., Gibson S., Sebire N.J. Expression of *ETV6-NTRK* in classical, cellular and mixed subtypes of congenital mesoblastic nephroma. *Histopathology* 2006;48(6):748–53. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02400.x.
- Gooskens S.L., Houwing M.E., Vujanic G.M., Dome J.S., Dierkens T., Coulomb-Valentin A., Godzinski J., Pritchard-Jones K., Graf N., van den Heuvel-Eibrink M.M. Congenital mesoblastic nephroma 50 years after its recognition: A narrative review. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(7). doi: 10.1002/pbc.26437.
- Dal Cin P., Lipcsei G., Hermand G., Boniver J., Van den Berghe H. Congenital mesoblastic nephroma and trisomy 11. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;103(1):68–70. doi: 10.1016/s0165-4608(97)00350-6.
- Speleman F., Van Den Berg E., Dhooge C., Osterhuis W., Redeker B., De Potter C.R., Tamminga R.Y., Van Roy N., Mannens M. Cytogenetic and molecular analysis of cellular atypical mesoblastic nephroma. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;21(3):265–9. doi: 10.1002/(sici)1098-2264(199803)21:3<265::aid-gcc13>3.0.co;2-o.
- Knezevich S.R., Garnett M.J., Pysher T.J., Beckwith J.B., Grundy P.E., Sorensen P.H. *ETV6-NTRK3* gene fusions and trisomy 11 establish a histogenetic link between mesoblastic nephroma and congenital fibrosarcoma. *Cancer Res* 1998;58(22):5046–8. PMID: 9823307.
- Wegert J., Vokuhl C., Collord G., Del Castillo Velasco-Herrera M., Farndon S.J., Guzzo C., Jorgensen M., Anderson J., Slater O., Duncan C., Bausenwein S., Streitenberger H., Ziegler B., Furtwängler R., Graf N., Stratton M.R., Campbell P.J., Jones D.T., Koelsche C., Pfister S.M., Mifsud W., Sebire N., Sparber-Sauer M., Koscielniak E., Rosenwald A., Gessler M., Behjati S. Recurrent intragenic rearrangements of EGFR and BRAF in soft tissue tumors of infants. *Nat Commun* 2018;9(1):2378. doi: 10.1038/s41467-018-04650-6.
- Sutherland R.W., Wiener J.S., Hicks M.J., Hawkins E.P., Chintagumpala M. Congenital mesoblastic nephroma in a child with the Beckwith–Wiedemann syndrome. *J Urol* 1997;158(4):1532–3. PMID: 9302166.
- Fuchs I.B., Henrich W., Brauer M., Stöver B., Guschmann M., Degenhardt P., Dudenhausen J.W. Prenatal diagnosis of congenital mesoblastic nephroma in 2 siblings. *J Ultrasound Med* 2003;22(8):823–7. doi: 10.7863/jum.2003.22.8.823.
- Whittle S., Gosain A., Brown P.Y., Debelenko L., Raimondi S., Wilimas J.A., Jenkins J.J., Davidoff A.M. Regression of a congenital mesoblastic nephroma. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(2):364–8. doi: 10.1002/pbc.22486.
- England R.J., Haider N., Vujanic G.M., Kelsey A., Stiller C.A., Pritchard-Jones K., Powis M. Mesoblastic nephroma: a report of the United Kingdom children's cancer and leukaemia group (CCLG). *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(5):744–8. doi: 10.1002/pbc.22871.
- Bayindir P., Guillerman R.P., Hicks M.J., Chintagumpala M.M. Cellular mesoblastic nephroma (infantile renal fibrosarcoma): institutional review of the clinical, diagnostic imaging, and pathologic features of a distinctive neoplasm of infancy. *Pediatr Radiol* 2009;39(10):1066–74. doi: 10.1007/s00247-009-1348-9.