

## Проблема терапии анефрированных пациентов с опухолью Вильмса

Р.И. Изможерова<sup>1</sup>, С.А. Кулева<sup>1</sup>, С.В. Иванова<sup>1</sup>, Э.Д. Гумбатова<sup>1</sup>, Е.М. Сенчуров<sup>1</sup>, А.И. Осипов<sup>2</sup>,  
С.А. Сарычев<sup>2</sup>, А.Г. Трофимова<sup>2</sup>, Н.Д. Фасеева<sup>1</sup>, Е.А. Михайлова<sup>1</sup>, К.М. Борокшинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

**Контактные данные:** Рина Игоревна Изможерова [izmozherova@yandex.ru](mailto:izmozherova@yandex.ru)

Двустороннее поражение почек при нефробластоме встречается достаточно редко и составляет около 5 % от общего числа больных. Современная стратегия лечения детей с билатеральной опухолью Вильмса требует комплексного подхода. Важной задачей является сохранение как можно большей части почечной паренхимы, которой будет достаточно для нормальной работы почек и развития ребенка. Однако при субтотальном поражении почек органосохраняющее лечение не всегда возможно. В таком случае единственной куративной опцией становится двусторонняя нефрэктомия с последующей непрерывной заместительной почечной терапией. На сегодняшний день в литературе описаны единичные случаи проведения адъювантной химиотерапии у детей, находящихся на перитонеальном диализе. В статье представлен клинический случай проведения специфической терапии препаратом топотекан в монорежиме ребенку после двусторонней нефрэктомии, носителю перитонеального диализного катетера, на фоне прогрессирования основного заболевания.

**Ключевые слова:** дети, билатеральная опухоль Вильмса, двусторонняя нефрэктомия, заместительная почечная терапия, топотекан

**Для цитирования:** Изможерова Р.И., Кулева С.А., Иванова С.В., Гумбатова Э.Д., Сенчуров Е.М., Осипов А.И., Сарычев С.А., Трофимова А.Г., Фасеева Н.Д., Михайлова Е.А., Борокшинова К.М. Проблема терапии анефрированных пациентов с опухолью Вильмса. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):120–5.

### Treatment problem of anephric patients with Wilms tumor

R.I. Izmozherova<sup>1</sup>, S.A. Kuleva<sup>1</sup>, S.V. Ivanova<sup>1</sup>, E.D. Gumbatova<sup>1</sup>, E.M. Senchurov<sup>1</sup>, A.I. Osipov<sup>2</sup>,  
S.A. Sarychev<sup>2</sup>, A.G. Trofimova<sup>2</sup>, N.D. Faseeva<sup>1</sup>, E.A. Mikhailova<sup>1</sup>, K.M. Borokshinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia; <sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia

Bilateral nephroblastoma is rare and is about 5 % of the total number of patients. The modern strategy of treatment children with bilateral Wilms tumor requires a comprehensive approach. An important task is to preserve as much of the renal parenchyma as possible, which will be sufficient for normal kidney function and development of the child. However, in subtotal kidney damage organ-preserving treatment is not always possible. In this case, the only curative option is bilateral nephrectomy followed by continuous renal replacement therapy. To date, the literature describes isolated cases of adjuvant chemotherapy in children on peritoneal dialysis. The article presents a clinical case of specific therapy with topotecan for a child after bilateral nephrectomy, a carrier of peritoneal dialysis catheter on the background of progression of the underlying disease.

**Key words:** children, bilateral Wilms tumor, bilateral nephrectomy, renal replacement therapy, topotecan

**For citation:** Izmozherova R.I., Kuleva S.A., Ivanova S.V., Gumbatova E.D., Senchurov E.M., Osipov A.I., Sarychev S.A., Trofimova A.G., Faseeva N.D., Mikhailova E.A., Borokshinova K.M. Treatment problem of anephric patients with Wilms tumor. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):120–5.

#### Информация об авторах

Р.И. Изможерова: клинический ординатор детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: [izmozherova@yandex.ru](mailto:izmozherova@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-код: 6824-8710

С.А. Кулева: д.м.н., заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: [kulevadoc@yandex.ru](mailto:kulevadoc@yandex.ru); <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-код: 3441-4820

С.В. Иванова: к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: [tabalinadoc@yandex.ru](mailto:tabalinadoc@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0585-0907>, SPIN-код: 9442-5015

Э.Д. Гумбатова: к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: [gumbatovaelvira@gmail.com](mailto:gumbatovaelvira@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-код: 6082-3330

Е.М. Сенчуров: врач-детский хирург, онколог детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: senchurov85@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6742-5754>  
 А.И. Осипов: к.м.н., доцент, врач-детский уролог-андролог, заведующий 1-м хирургическим отделением СПбГПМУ, e-mail: a-osipov@bk.ru  
 С.А. Сарычев: врач-детский уролог-андролог 1-го хирургического отделения СПбГПМУ, e-mail: serg\_sarychev@mail.ru  
 А.Г. Трофимова: врач-нефролог отделения диализа СПбГПМУ, e-mail: arina\_trofimovaorg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3219-5466>, SPIN-код: 3566-3330  
 Н.Д. Фасеева: к.м.н., врач-детский онколог детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: nfaseeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>  
 Е.А. Михайлова: клинический ординатор детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: helen\_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-код: 2940-2186  
 К.М. Борокшинова: клинический ординатор детского онкологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>

#### Information about the authors

R.I. Izmozherova: Clinical Resident of Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: izmozherova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>, SPIN-code: 6824-8710  
 S.A. Kuleva: Dr. of Sci. (Med.), Head of Pediatric Oncology Department, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kulevadoc@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0390-8498>, SPIN-code: 3441-4820  
 S.V. Ivanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department, Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tabalinadoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0585-0907>, SPIN-code: 9442-5015  
 E.D. Gumbatova: Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: gumbatovaevlira@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9489-8311>, SPIN-code: 6082-3330  
 E.M. Senchurov: Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: senchurov85@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6742-5754>  
 A.I. Osipov: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Pediatric Urologist-Andrologist, Head of 1<sup>st</sup> Surgical Department of St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: a-osipov@bk.ru  
 S.A. Sarychev: Pediatric Urologist-Andrologist 1<sup>st</sup> Surgical Department of St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: serg\_sarychev@mail.ru  
 A.G. Trofimova: Nephrologist Dialysis Department of St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: arina\_trofimovaorg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3219-5466>, SPIN-code: 3566-3330  
 N.D. Faseeva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nfaseeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>  
 E.A. Mikhailova: Clinical Resident of the Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: helen\_mikhaylova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>, SPIN-code: 2940-2186  
 K.M. Borokshinova: Clinical Resident of Pediatric Oncology Department N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: bk0807@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>

#### Вклад авторов

Р.И. Изможерова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, подготовка визуализации  
 С.А. Кулева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, научная редакция статьи  
 С.В. Иванова: ведение больного, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка визуализации  
 Э.Д. Гумбатова, Е.М. Сенчуров: ведение больного, обзор публикаций по теме статьи  
 А.И. Осипов, С.А. Сарычев: ведение больного, участие в оперативном этапе лечения  
 А.Г. Трофимова: ведение пациента в послеоперационном периоде  
 Н.Д. Фасеева, Е.А. Михайлова, К.М. Борокшинова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка визуализации

#### Authors' contributions

R.I. Izmozherova: article design development, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume, preparing the visualization  
 S.A. Kuleva: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, scientific edition of the article  
 S.V. Ivanova: management of the patient, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparing the visualization  
 E. D. Gumbatova, E.M. Senchurov: management of the patient, review of publications on the topic of the article  
 A.I. Osipov, S.A. Sarychev: patient management, participation in the operational stage of treatment  
 A. G. Trofimova: management of the patient in the postoperative period  
 N.D. Faseeva, E.A. Mikhailova, K.M. Borokshinova: reviewing of publications on the article's topic, writing the text of the article, preparing the visualization

**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

Оценивая клиническую модель исследования рака, предложенную Knudson в 1971 г., следует отметить, что опухоль Вильмса является одним из лучших примеров, подтверждающих двухступенчатую гипоте-

зу канцерогенеза, согласно которой первая мутация происходит в половой клетке, которая наследуется из поколения в поколение. Мутация альтернативного гена в гомологичной хромосоме уже соматической клетки ткани — мишени носителя (вторая ступень)

обеспечивает переход гена из гетерозиготного в гомозиготное состояние, что является непосредственной причиной злокачественной трансформации клетки (рис. 1).

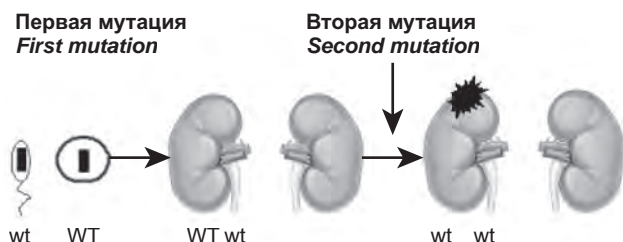


Рис. 1. Молекулярно-генетический механизм наследственной нефробластомы (первая мутация передается через половые клетки, вторая происходит в соматических клетках)

Fig. 1. The molecular-genetic mechanism of hereditary nephroblastoma (the first mutation is transmitted through germ cells, the second occurs in somatic cells)

На практике чаще всего связь между наследственностью и возникновением нефробластомы установить не удастся. Специфическая мутация гена *WT1* определяется приблизительно у 10 % больных со спорадически возникающей опухолью Вильмса, однако при двустороннем поражении почек вероятность определения положительной мутации гена *WT1*, возникшей *de novo*, достигает 80–90 % [1].

Каждый случай билатеральной опухоли Вильмса требует индивидуального подхода к терапии. Согласно последним многоцентровым исследованиям Международного общества детской онкологии (Society of Paediatric Oncology, SIOP), в лечении пациентов с билатеральной формой заболевания рекомендовано придерживаться органосохраняющей тактики терапии, однако полная опухолевая резекция при сохранении достаточного объема нормальной почечной ткани не всегда возможна. При прогрессирующем или нерезонансном заболевании двусторонняя нефрэктомия становится неизбежной. Применение адъювантной химиотерапии у анефрированных детей изучено недостаточно, что иллюстрируется наличием скудной информации о коррекции дозы различных цитостатических препаратов при заместительной почечной терапии у данной категории пациентов [2].

#### Описание клинического случая

**Пациентка М.**, с полутора лет наблюдалась по месту жительства с диагнозом «поликистоз почек». В возрасте 3 лет в связи с резким увеличением живота в размере, после осмотра хирурга по месту жительства и выявления образований почек по данным ультразвукового исследования (УЗИ), ребенок поступил в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, где по результатам визуализирующих методов исследования и тонкоигольной биопсии образования под УЗИ-навигацией была диагностирована цитологически верифицированная билатеральная опухоль Вильмса с метастатическим поражением забрюшинных

лимфатических узлов (ЛУ), легких, наличием опухолевого тромба в нижней полой вене (НПВ), V стадия, *WT1* положительная (рис. 2). При физикальном обследовании дисморфологических особенностей, патологии развития мочеполовой системы выявлено не было.

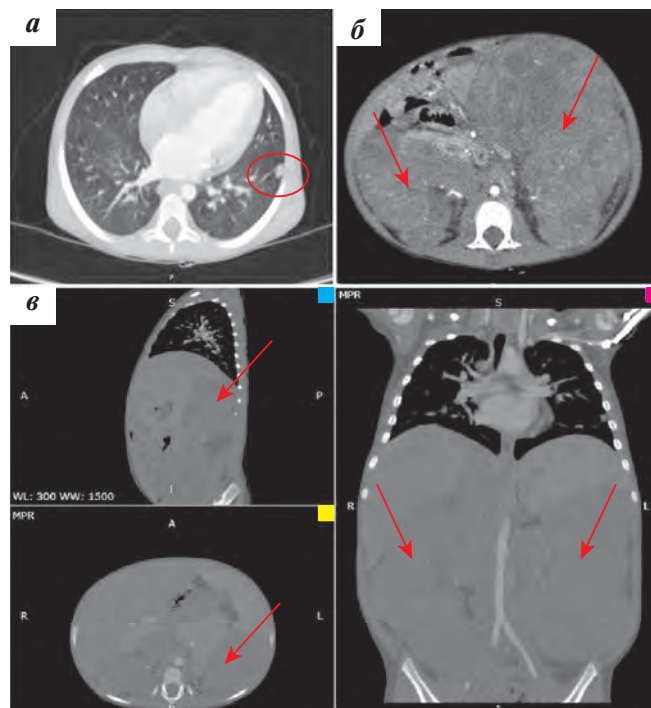


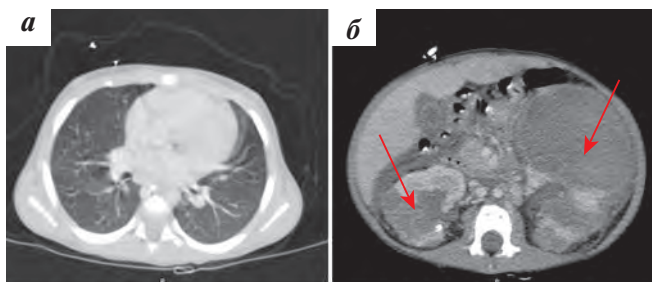
Рис. 2. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), брюшной полости (ОБП) с контрастным усилением. Исследование выполнено на момент поступления ребенка в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Почки субтотально замещены многоузловыми образованиями неоднородной структуры с участками некроза: справа до 111 × 92 × 190 мм ( $V = 1008 \text{ мл}^3$ ), слева до 170 × 102 × 150 мм ( $V = 1327 \text{ мл}^3$ ), тромб в правой почечной вене, распространяющийся в НПВ протяженностью 39 мм, метастазы в легких до 11 мм

Fig. 2. CT scan of the chest, abdomen with contrast enhancement. The study was performed at the time of the child's entrance to the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. The kidneys are subtotally replaced by multinodular tumors of a heterogeneous structure with areas of necrosis: up to 111 × 92 × 190 mm on the right ( $V = 1008 \text{ ml}^3$ ), 170 × 102 × 150 mm on the left ( $V = 1327 \text{ ml}^3$ ), a thrombus in the right renal vein that extending into the inferior vena cava with a length of 39 mm, lung metastases up to 11 mm

Ребенку была немедленно начата неoadъювантная полихимиотерапия (ПХТ) в рамках протокола по лечению нефробластомы SIOP WT 2001.

При обследовании по завершении 6 нед ПХТ препаратами винкристин, космеген и доксорубицин был зафиксирован частичный ответ (уменьшение размеров таргетного узла справа на 85 %, слева — на 76 %, опухолевого тромба в НПВ — на 97 %), полный регресс метастазов в легких (рис. 3). Однако для органосохраняющего хирургического лечения полученного эффекта было недостаточно.

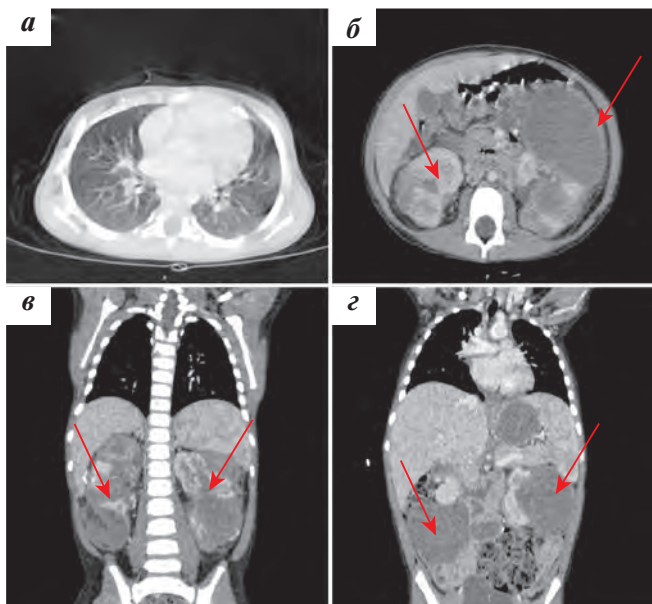
В целях дальнейшего уменьшения опухолевых масс и в надежде избежать калечащей операции было решено продолжить ПХТ в прежнем режиме. При контрольной КТ ОГК, ОБП с контрастным усилением по истечении 12 нед предоперационной цитостатической терапии



**Рис. 3.** КТ ОГК, ОБП с контрастным усилением. На момент исследования пациентка 6 нед получала неoadъювантную ПХТ в рамках протокола SIOP WT 2001. Уменьшение билатеральной опухоли Вильмса, опухолевого тромба правой почечной вены, распространяющегося в НПВ, полный регресс метастазов в легких

**Fig. 3.** CT scan of the chest, abdomen with contrast enhancement. At the time of the study, the patient received 6 weeks of neoadjuvant chemotherapy as part of the SIOP WT 2001 protocol. Decreased bilateral Wilms tumor, a tumor thrombus of the right renal vein that extending into the inferior vena cava, complete regression of lung metastases

у пациентки было отмечено лишь незначительное уменьшение билатеральной опухоли Вильмса в рамках стабилизации основного процесса (рис. 4). По данным радиологических методов исследования объем здоровой почечной паренхимы не превышал 30 % с правой и 18 % с левой стороны. Дальнейшее продолжение специфической терапии не представляло перспектив, у девочки сохранялось субтотальное замещение почек опухолевыми узлами, что исключило возможность органосохраняющего хирургического пособия.



**Рис. 4.** КТ ОГК, ОБП с контрастным усилением. На момент исследования пациентка 12 нед получала неoadъювантную ПХТ препаратами винкристин, космеген и доксорубин. КТ-картина дальнейшего незначительного уменьшения билатеральной опухоли Вильмса, опухолевого тромба в правой почечной вене, распространяющегося в НПВ в рамках стабилизации основного процесса

**Fig. 4.** CT scan of the chest, abdomen with contrast enhancement. At the time of the study, the patient received 12 weeks of neoadjuvant chemotherapy with vincristine, cosmegen and doxorubicin. CT picture of a further slight decrease in the Wilms bilateral tumor, a tumor thrombus in the right renal vein that extending into the inferior vena cava as part of the stabilization of the main process

В условиях хирургического отделения СПбГПМУ пациентке была выполнена единственная возможная куративная опция — двусторонняя нефрэктомия, тромбэктомия, биопсия парааортальных ЛУ, установка гемодиализного катетера. Предоперационная подготовка ребенка заняла достаточно продолжительный период времени, в течение которого специфическая терапия не проводилась, что в свою очередь поспособствовало коллегиальному решению об одноэтапном выполнении хирургического пособия. Послеоперационный период сопровождался неоднократными эпизодами артериальной гипертензии, нарушениями водно-электролитного баланса, что требовало длительной непрерывной заместительной почечной терапии.

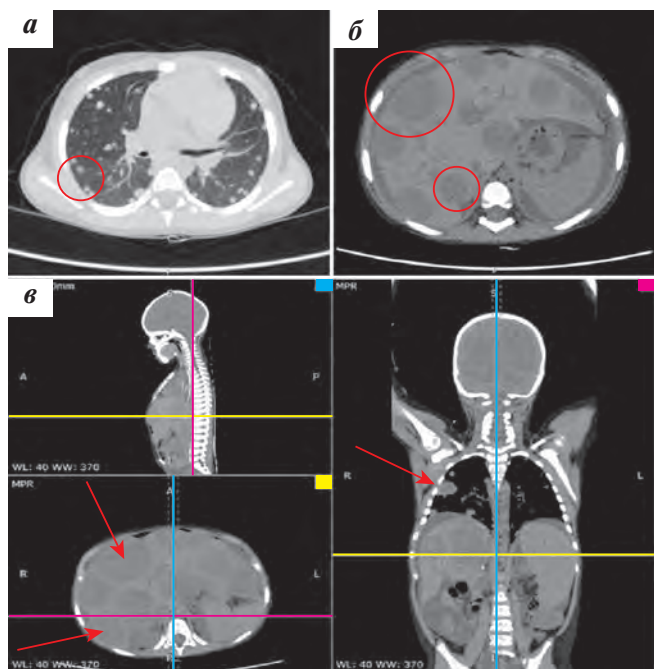
Морфологическая картина операционного материала правой почки была представлена фрагментами нефробластомы регрессивного типа, стромальным компонентом (менее 20%) с признаками лечебного патоморфоза в виде фокусов фиброза, кровоизлияний с отложением кальцинатов на фоне субкапсулярных и интрапаренхиматозных нефрогенных остатков, края резекции мочеточника вне опухоли. Слева — нефробластома смешанного варианта, состоящая на 55 % из бластемы, на 35 % из стромального и на 10 % из эпителиального компонентов на фоне нефрогенных остатков и хронической воспалительной инфильтрации паренхимы, края резекции мочеточника вне опухоли. Тромб в почечной вене был представлен бластемой; 10 забрюшинных ЛУ не имели признаков метастатического поражения.

На основании гистологического заключения пациентка была стратифицирована в группу промежуточного риска, локальная стадия III по SIOP.

Спустя 1,5 мес, после полного перевода на перитонеальный диализ, ребенок поступил в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова для продолжения специфической терапии.

При контрольном обследовании девочки было диагностировано бурное прогрессирование основного заболевания с метастатическим поражением забрюшинных ЛУ, печени, легких (рис. 5).

Изучив опыт зарубежных коллег по применению цитостатического аналога камптотецина у детей с нарушенной функцией почек, было решено предпринять попытку адъювантной химиотерапии в монорезиме препаратом топотеканом. Девочке начат 5-дневный курс терапии топотеканом в дозировке 0,75 мг/м<sup>2</sup> в режиме ежедневной 30-минутной инфузии с контролем уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови и диализате до и после 1-го сеанса перитонеального диализа. На протяжении лечения показатели оставались стабильными. Адекватность заместительной почечной терапии рассчитывалась с учетом клиренса по мочеине  $Kt/V$  выше 1,7, где  $K$  — клиренс диализатора по мочеине (мл/мин),  $t$  — продолжительность процедуры диализа (мин),  $V$  — объем распределения мочеины (мл). На 4-й день у ребенка развились клинические проявления ротавирусной инфекции, которая в дальнейшем была подтверждена лабораторно. По этой причине курс был вынужденно прерван.



**Рис. 5.** КТ ОГК, ОБП с контрастным усилением. На момент исследования пациентка 12 нед получала неoadъювантную ПХТ, выполнен оперативный этап лечения в объеме двусторонней нефрэктомии, тромбэктомии, биопсии забрюшинных ЛУ. КТ-картина прогрессирования основного процесса в забрюшинных ЛУ, печени, легких

**Fig. 5.** CT scan of the chest, abdomen with contrast enhancement. At the time of the study, the patient received 12 weeks of neoadjuvant polychemotherapy, the surgery (bilateral nephrectomy, thrombectomy, biopsy of the retroperitoneal lymph nodes). CT picture of the progression of the main process in the retroperitoneal lymph nodes, liver, lungs

Продолжить лечение пациентки не представлялось возможным из-за дальнейшего бурного прогрессирования основного процесса. Состояние девочки стремительно ухудшалось, требовалась интенсивная заместительная, анальгетическая, симптоматическая терапия, что заставило нас отказаться от 2-го курса специфического лечения. Происходило постепенное угасание компенсаторных возможностей организма. В скором времени ребенок погиб.

### Обсуждение

Нефробластома встречается и как идиопатический тип, имеющий ненаследственную и наследственную природу, и как компонент наследственных синдромов [3, 4]. Наследственно детерминированный тип опухоли Вильмса выявляется примерно у 1/3 (38 %) детей. Семейные случаи заболевания встречаются довольно редко и составляют, по данным разных авторов, от 1 до 3 %.

Соматический статус пациентки, прогрессирование основного заболевания, заместительная почечная терапия ставили под сомнение проведение адъювантной цитостатической терапии. До сих пор доступно лишь несколько сообщений о применении химиотерапии у детей, получавших диализную терапию, в которых описано использование цитостатического препарата из группы камптотецинов — топотекана.

В клинических исследованиях I фазы Колумбийского университета топотекан был описан еще в 2001 г. на экспериментальных опухолях Вильмса в мышинных моделях. На основе антиангиогенного действия редуцированных до минимальных значений доз препарат показал свою противоопухолевую эффективность [5]. Кроме того, по результатам многоцентрового исследования фазы II «Применение топотекана при рецидивах нефробластомы» под руководством М. Metzger из Института St. Jude в 2015 г. была доказана эффективность монотерапии топотеканом при условии соблюдения временного интервала введения и длительности терапии больных.

Фармакокинетика топотекана характеризуется большим объемом распределения, приблизительно в 3 раза превышающим общий объем жидкости в организме, и относительно коротким периодом полувыведения (2–3 ч). Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» AUC (Area Under the Curve) прямо пропорциональна дозе препарата. Основной путь метаболизма топотекана — обратимый pH-зависимый гидролиз лактонового кольца с образованием неактивной карбоксильной формы, которому подвергается менее 10 % введенного топотекана. После внутривенного введения кривая снижения концентрации топотекана в плазме крови носит биэкспоненциальный характер. Последние фармакокинетические исследования у пациентов с нарушением функции почек показали, что снижение дозы топотекана с 1,5 до 0,75 мг/м<sup>2</sup> приводит к адекватной концентрации препарата в плазме и не препятствует его элиминации, что делает возможным его использование в качестве адъювантной химиотерапии у больных, находящихся на заместительной почечной терапии [2, 5].

В литературе представлен обзор по нефротоксичности противоопухолевых препаратов, коррекции их дозы при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями, ассоциированными с терминальной формой хронической почечной недостаточности, проведенный ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России в 2015 г. Исследование проводилось на взрослой категории больных, находившихся на гемодиализе. В научном труде описано применение таких цитостатических препаратов, как карбоплатин, ифосфамид, циклофосфамид, этопозид, цисплатин и др. Было отмечено, что при химиотерапии пациентов, находящихся на заместительном почечном лечении, необходима коррекция дозы препарата в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови. Для реализации противоопухолевого ответа следует создать определенную концентрацию препарата в крови на определенное время, которую можно рассчитать по формуле Калверта:

$$\text{Доза препарата (в мг)} = [\text{AUC (в мг/мл} \times \text{мин)}] \times [\text{СКФ (в мл/мин)} + 25],$$

где AUC – концентрация препарата в крови в течение конкретного отрезка времени, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

При нормальной функции почек AUC выше у пациента, получившего большую дозу лекарственного препарата, в то время как при введении одинаковых доз препарата большая AUC получена у пациентов с нарушенной функцией почек. Таким образом, при расчете дозы химиопрепарата по формуле Калверта осуществляется индивидуальный подбор дозировки, оптимальной для конкретного больного в зависимости от фармакокинетики и процента выведения через мембрану диализата [6].

### Выводы

В целях дальнейшего улучшения терапии больных с билатеральной опухолью Вильмса необходимо перспективное изучение генетических перестроек и их биологической роли при данном патологическом процессе, применение таких молекулярно-генети-

ческих методов исследования, как матрица сравнительной геномной гибридизации в целях выявления новых хромосомных областей, вовлеченных в ДНК опухолевых клеток.

Для пациентов с двусторонней нефробластомой, которым не представляется возможным провести органосохраняющее лечение, вопрос адъювантной химиотерапии остается открытым. В литературе описаны единичные случаи применения цитостатического лечения у детей, находящихся на диализной терапии. Представленный клинический случай применения топотекана стал попыткой использования химиопрепарата у ребенка с билатеральной опухолью Вильмса после двусторонней нефрэктомии. К сожалению, попытку нельзя считать успешной в силу вынужденного преждевременного завершения курса. Стоит отметить, что на фоне лечения не было выявлено нарушений элиминации лекарственного препарата, что говорит о целесообразности его использовании в качестве терапии «спасения» данной группы больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Козлова В.М., Казубская Т.П., Шароев Т.А., Кириченко О.П., Кошечкина Н.А., Моисеенко Е.И. Наследственные формы опухоли Вильмса и их медико-генетическое консультирование. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 1998;9(2):6–12. [Kozlova V.M., Kazubskaya T.P., Sharoev T.A., Kirichenko O.P., Koshechkina N.A., Moiseenko E.I. Hereditary forms of Wilms tumor and their genetic counseling. Bulletin of the Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin Russian Scientific Center" = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 1998;9(2):6–12. (In Russ.)].
2. Lugtenberg R.T., Cransberg K., Loos W.J., Wagner A., Alders M., van den Heuvel-Eibrink M.M. Topotecan distribution in an anephric infant with therapy-resistant bilateral Wilms tumor with a novel germline *WT1* gene mutation. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62(6):1039–44. doi: 10.1007/s00280-008-0694-x.
3. Ghanem M.A., van Steenbrugge G.J., Nijman R.J., van der Kwast T.H. Prognostic markers in nephroblastoma (Wilms' tumor). *Urology* 2005;65(6):1047–54. doi: 10.1016/j.urology.2004.12.005.
4. Little S.E., Hanks S.P., King-Underwood L., Jones C., Rapley E.A., Rahman N., Pritchard-Jones K. Frequency and heritability of *WT1* mutations in nonsyndromic Wilms' tumor patients: a UK Children's Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4140–6. doi: 10.1200/JCO.2004.02.136.
5. Soffer S.Z., Kim E., Moore J.T., Huang J., Yokoi A., Manley C., O'Toole K., Middlesworth W., Stolar C., Yamashiro D., Kandel J. Novel use of an established agent: Topotecan is anti-angiogenic in experimental Wilms tumor. *J Pediatr Surg* 2001;36(12):1781–4. doi: 10.1053/jpsu.2001.28823.
6. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С. Нефротоксичность противоопухолевых препаратов, коррекция их дозы при лечении больных лимфопролиферативными и онкологическими заболеваниями, ассоциированными с почечной недостаточностью. *Гематология и трансфузиология* 2015;60(4):30–5. [Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S. Nephrotoxicity of anticancer drugs, dose adjustment in patients with lymphoproliferative and oncological diseases associated with renal failure. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2015;60(4):30–5. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 10.11.2019. Принята в печать: 23.03.2020.

Article was received by the editorial staff: 10.11.2019. Accepted for publication: 23.03.2020.