

Почечно-клеточная карцинома у детей: результаты ретроспективного анализа

Л.А. Смирнова¹, А.М. Митрофанова¹, Н.Н. Меркулов¹, М.В. Телешова¹, Д.Г. Ахаладзе¹, Н.Г. Ускова¹, А.П. Шапочник², М.А. Раков³, А.А. Румянцев⁴, И.В. Фисюн⁵, Д.Л. Сакун⁶, Г.Р. Казарян⁷, А.П. Троицкая⁸, Е.П. Ерега⁹, Е.Н. Богатырева¹⁰, В.Б. Махонин¹¹, М.В. Борисова¹², И.В. Осипова¹³, И.Н. Скапенков¹⁴, Н.С. Грачёв¹, Т.В. Шаманская¹, Д.М. Коновалов¹, Д.Ю. Качанов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Саморы Машела, 1;

²ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021, Оренбург, просп. Гагарина, 11;

³ГБУЗ «Брянская областная детская больница»; Россия, 241033, Брянск, просп. Станке Димитрова, 100;

⁴КБУЗ АК «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, 656019, Барнаул, ул. Гуцина, 179;

⁵БУЗ ОО «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям имени З.И. Круглой»; Россия, 302028, Орел, ул. Октябрьская, 4;

⁶ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница»; Россия, 295034, Симферополь, ул. Титова, 71;

⁷БУ ХМАО — Югры «Нижевартовская окружная клиническая детская больница»; Россия, 628609, Нижневартовск, ул. Северная, 30;

⁸ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 150042, Ярославль, Тутаевское шоссе, 27;

⁹КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница имени А.К. Пиотровича» Минздрава Хабаровского края; Россия, 680003, Хабаровск, ул. Прогрессивная, 6;

¹⁰БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики; Россия, 426009, Ижевск, ул. Ленина, 79;

¹¹ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450106, Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98;

¹²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, 660074, Красноярск, ул. Академика Киренского, 2а;

¹³ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, 420138, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140;

¹⁴ОСП Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Лилия Андреевна Смирнова Liliya.smirnova94@mail.ru

Актуальность. Почечно-клеточная карцинома (ПКК) — редкая опухоль детского возраста, на долю которой приходится 2–4 % опухолей почек у детей и подростков. Целым рядом недавно проведенных исследований показано, что ПКК, развивающаяся в педиатрическом возрасте, отличается по спектру гистологических вариантов, клиническому течению и прогнозу от ПКК у взрослых пациентов.

Цель настоящего исследования — ретроспективный анализ клинических и морфологических характеристик ПКК, а также результатов терапии пациентов с диагнозом, верифицированным в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Центр).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом ПКК за период с 01.2012 по 05.2022 г. В указанный период времени в условиях Центра на базе патологоанатомического отделения зарегистрированы 42 пациента в возрасте от 0 до 18 лет с подтвержденным диагнозом ПКК. Из них в настоящий анализ включены 28 больных с известными клиническими данными, из которых 11 пациентам первичное хирургическое лечение проведено в Центре. Анализировались демографические характеристики, клинические данные, морфологические варианты ПКК, объем проведенной терапии, включая особенности выполненного хирургического вмешательства. Оценка распространенности процесса проводилась по классификации TNM. Пациенты получали лечение по протоколам группы SIOP-RTSG (SIOP 93-01, SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016). Анализ результатов проведен на 01.06.2022.

Результаты. В общей группе пациентов ($n = 42$) распределение по гистологическим типам было представлено следующим образом: папиллярный — 16/42 (38,0 %), транслокационный — 12/42 (28,6 %), светлоклеточный — 5/42 (11,9 %), хромофобный — 4/42 (9,5 %), ПКК с дефицитом сукцинатдегидрогеназы — 2/42 (4,8 %), транслокационный в сочетании с папиллярным — 1/42 (2,4 %), тубулокистозный — 1/42 (2,4 %), неуточненный тип — 1/42 (2,4 %). Последующий углубленный анализ проведен на группе из 28 пациентов. Медиана возраста на момент постановки диагноза ПКК составила 11,0 года (разброс — 3,0–16,9 года). Распределение по полу: соотношение мальчики:девочки — 1,1:1. Медиана объема опухоли ($n = 27$) была равна 44 см³ (разброс — 1,8–547,7 см³). Клиническая картина включала пальпируемое образование в брюшной полости ($n = 5$), интоксикационный синдром ($n = 5$), болевой синдром ($n = 4$), энурез ($n = 1$), макрогематурию ($n = 1$), в 12 случаях опухоль выявлена случайно. Длительность от возникновения первых симптомов/выявления опухоли до постановки диагноза составила 2,5 мес (разброс — 0,5–40,3 мес). Распределение по клиническим стадиям по системе TNM было следующим: T1 — 22 (78,5 %) случая, T2 — 4 (14,3 %), T3 — 1 (3,6 %), Tx — 1 (3,6 %). По результатам постхирургического стадирования отмечено следующее распределение по стадиям N: N0 — 15 (53,6 %), N1 — 4 (14,3 %), Nx — 9 (32,1 %). Стадия M0 подтверждена у 22 (79 %) пациентов; 6 (21 %) больных не дообследованы,

стадия трактовалась как Мх преимущественно за счет отсутствия результатов остеосцинтиграфии. Следует отметить, что доказанные отдаленные метастазы на момент постановки диагноза не выявлены ни у одного пациента. Предоперационная полихимиотерапия (ПХТ) без гистологической верификации проведена 9 (32,1 %) больным. При оценке размеров опухоли после предоперационной ПХТ отмечено сокращение образования у 2 пациентов, отсутствие динамики — у 7. Хирургическое лечение проведено всем детям. Инициальная толстокишечная биопсия с последующей операцией — 6 (21,4 %) пациентам, 1 (3,6 %) больному инициально выполнена лапароскопическая биопсия пораженного забрюшинного лимфатического узла (ЛУ). В 1 (3,6 %) случае проведена биопсия с последующей химиотерапией. В 3 наблюдениях биопсия была неинформативной и в 2 проводилась повторная биопсия. Первичная операция выполнена 11 (39,3 %) пациентам. R0-резекция достигнута в 22 (78,6 %) случаях, R1-резекция доказана в 2 (7,1 %) наблюдениях, в 4 (14,3 %) края резекции не подлежали оценке (Rx). В 2 случаях отмечались осложнения хирургического лечения: в 1 — интраоперационный разрыв опухоли, в 1 — ишемическая нефропатия после лапароскопической резекции почки. Всем пациентам установлен диагноз на основании морфологического подтверждения в условиях Центра. В группе из 28 пациентов преобладали транслокационный (n = 9, 32,1 %) и папиллярный (n = 9, 32,1 %) варианты. Расхождение диагнозов/гистологических подтипов ПКК между локальной патоморфологической лабораторией и референсом в Центре было отмечено в 7 (25 %) случаях. Медиана наблюдения за пациентами составила 15,9 мес (разброс — 0,4–78,0 мес). Из 28 детей живы 26 (92,8 %). Прогрессия заболевания наблюдалась в 2 случаях с развитием отдаленных метастазов в сроки 1,6 и 12,8 мес, данные пациенты погибли.

Выводы. ПКК — редкий вид опухоли почек у детей. Папиллярный и транслокационный ее варианты являются преобладающими в педиатрической популяции. В настоящий момент радикальная нефрэктомия с обязательным морфологическим исследованием региональных ЛУ рассматривается в качестве стандартного лечения, при этом в некоторых случаях может быть рассмотрена органосохраняющая операция. Обязательным является междисциплинарное обсуждение тактики ведения и выполнение хирургического лечения в центрах, специализирующихся на педиатрической онкоурологии.

Ключевые слова: почечно-клеточная карцинома, дети, подростки, транслокационный тип почечно-клеточной карциномы, TFE3, TFEB

Для цитирования: Смирнова Л.А., Митрофанова А.М., Меркулов Н.Н., Телешова М.В., Ахаладзе Д.Г., Ускова Н.Г., Шапочник А.П., Раков М.А., Румянцев А.А., Фисюн И.В., Сакун Д.Л., Казарян Г.Р., Троицкая А.П., Ерега Е.П., Богатырева Е.Н., Махонин В.Б., Борисова М.В., Осипова И.В., Скапенков И.Н., Грачёв Н.С., Шаманская Т.В., Коновалов Д.М., Качанов Д.Ю. Почечно-клеточная карцинома у детей: результаты ретроспективного анализа. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):11–27.

Информация об авторах

Л.А. Смирнова: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Liliya.smirnova94@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9625-8625>

А.М. Митрофанова: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pathmorph@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

Н.Н. Меркулов: врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr.mernick@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

М.В. Телешова: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: teleshova_m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0402-0125>

Д.Г. Ахаладзе: д.м.н., руководитель отдела торакоабдоминальной хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: d.g.akhaldaze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Н.Г. Ускова: к.м.н., старший научный сотрудник отдела торакоабдоминальной хирургии, врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nataliyskova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

А.П. Шапочник: к.м.н., главный внештатный детский специалист онколог Минздрава Оренбургской области, заведующий детским онкологическим отделением ООКОД, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>

М.А. Раков: заведующий отделением гематологии, онкологии и химиотерапии Брянской областной детской больницы, e-mail: dgrakov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1732-324X>

А.А. Румянцев: к.м.н., врач-детский онколог АККЦОМД, e-mail: aroum1@mail.ru

И.В. Фисюн: врач-гематолог, заведующий отделением детской онкологии и гематологии НКМЦМПД им. З.И. Круглой, e-mail: fisyn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9050-7822>

Д.Л. Сакун: врач-детский онколог отделения онкогематологии РДКБ (Симферополь), e-mail: daniilsakun@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2663-068X>

Г.Р. Казарян: врач-детский гематолог, онколог, заведующая детским онкологическим отделением НОКДБ, e-mail: kazaryan.okdb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1881-7444>

А.П. Троицкая: врач-детский онколог отделения гематологии и химиотерапии ОДКБ (Ярославль), e-mail: gematologia@odkb76.ru

Е.П. Ерега: врач-детский онколог, заведующая отделением детской онкологии и гематологии ДККБ им. А.К. Пиотровича, e-mail: atgam@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7817-8672>

Е.Н. Богатырева: врач-детский онколог отделения гематологии РДКБ (Ижевск), e-mail: gem13rdkb@yandex.ru

В.Б. Махонин: врач-детский онколог высшей квалификационной категории гематологического отделения РДКБ (Уфа), e-mail: machonin76@mail.ru

М.В. Борисова: к.м.н., врач-гематолог, детский онколог высшей квалификационной категории КККЦОМД, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава Красноярского края, e-mail: bmv-2012@bk.ru

И.В. Осипова: заведующая детским онкологическим отделением ДРКБ (Казань), e-mail: ivos29@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

И.Н. Скапенков: врач-детский онколог, заведующий отделением хирургической онкологии РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skapenkoff@mail.ru

Н.С. Грачёв: д.м.н., доцент, заместитель генерального директора и директор Института онкологии и детской хирургии, заведующий отделением онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Т.В. Шаманская: к.м.н., врач-детский онколог, руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dm_k_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

Вклад авторов

Л.А. Смирнова: обзор публикаций по теме статьи, сбор материала и анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста статьи

А.М. Митрофанова: сбор данных, подготовка гистологических рисунков и их описание, научное редактирование статьи

Н.Н. Меркулов, М.В. Телешова, Д.Г. Ахаладзе, Н.Г. Ускова, А.П. Шапочник, М.А. Раков, А.А. Румянцев, И.В. Фисюн, Д.Л. Сакун, Г.Р. Казарян, А.П. Троицкая, Е.П. Ерега, Е.Н. Богатырева, В.Б. Махонин, М.В. Борисова, И.В. Осипова, И.Н. Скапенков, Н.С. Грачев, Т.В. Шаманская, Д.М. Коновалов: сбор данных, научное редактирование статьи

Д.Ю. Качанов: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, анализ полученных данных, научное редактирование статьи, написание текста статьи, составление резюме

Renal cell carcinoma in children: the results of retrospective analysis

L.A. Smirnova¹, A.M. Mitrofanova¹, N.N. Merkulov¹, M.V. Teleshova¹, D.G. Akhaladze¹, N.G. Uskova¹, A.P. Shapochnik², M.A. Rakov³, A.A. Rumyantsev⁴, I.V. Fisyun⁵, D.L. Sakun⁶, G.R. Kazaryan⁷, A.P. Troitskaya⁸, E.P. Erega⁹, E.N. Bogatyreva¹⁰, V.B. Makhonin¹¹, M.V. Borisova¹², I.V. Osipova¹³, I.N. Skapenkov¹⁴, N.S. Grachev¹, T.V. Shamanskaya¹, D.M. Kononov¹, D.Yu. Kachanov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Orenburg Regional Clinical Oncology Hospital; 11 Prosp. Gagarina, Orenburg, 460021, Russia; ³Bryansk Regional Children's Hospital; 100 Prosp. Stanke Dimitrova, Bryansk, 241033, Russia; ⁴Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health; 179 Gushchina St., Barnaul, 656019, Russia; ⁵Scientific and Clinical Multidisciplinary Center of Medical Care for Mothers and Children named after Z.I. Kruglaya; 4 Otkryabskaya St., Orel, 302028, Russia; ⁶Republican Children's Clinical Hospital; 77 Titova St., Simferopol, Crimea, 295034, Russia; ⁷Nizhnevartovsk Regional Children's Clinical Hospital; 30 Severnaya St., Nizhnevartovsk, 628609, Russia; ⁸Regional Children's Clinical Hospital; 27 Tutaevskoe Shosse, Yaroslavl, 150042, Russia; ⁹Children's Regional Clinical Hospital named after A.K. Piotrovich, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory; 6 Progressivnaya St., Khabarovsk, 680003, Russia; ¹⁰Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Udmurt Republic; 79 Lenina St., Izhevsk, 426009, Russia; ¹¹Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 98 Stepan Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia; ¹²Krasnoyarsk Regional Clinical Center of the Protection of the Maternal and Childhood Health; 2a Academician Kirensky St., Krasnoyarsk, 660074, Russia; ¹³Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburg tract, Kazan, 420138, Russia; ¹⁴Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Renal cell carcinoma (RCC) is a rare malignant renal tumor in children, which accounts for 2–4 % of pediatric and adolescent's kidney malignancies. A number of recent studies have shown that RCC developing in pediatric age differs in the spectrum of histological variants, clinical course and prognosis from RCC in adult patients.

The aim of the study – retrospective analysis of the clinical and morphological characteristics of RCC, as well as the results of therapy of patients with a diagnosis verified in the Department of Pathology in Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Center).

Materials and methods. Retrospective analysis of patients with a histologically confirmed diagnosis RCC for the period 01.2012–05.2022 was done. During the specified period of time in the Department of Pathology in Center 42 patients with a confirmed diagnosis of RCC aged 0 to 18 years were registered. Out of 42 registered patients with RCC, 28 patients with known clinical data were included in this analysis, of which 11 patients underwent primary surgical treatment in Center. Demographic characteristics, clinical data, morphological variants of RCC, the volume of therapy performed, including the features of the performed surgical intervention were analyzed. The assessment of stage was carried out according to the TNM classification. Patients were treated according to the protocols of the SIOP-RTSG group (SIOP 93-01, SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016). The analysis of the results was carried out on 01.06.2022.

Results. In the general group of patients ($n = 42$), the distribution by histological types was presented as follows: papillary type – in 16/42 (38.0 %), translocation type – in 12/42 (28.6 %), clear cell type – in 5/42 (11.9 %), chromophobic type – in 4/42 (9.5 %), RCC with succinate dehydrogenase deficiency – in 2/42 (4.8 %), translocation type in combination with papillary type – in 1/42 (2.4 %), tubulocystic type – in 1/42 (2.4 %), unspecified type – in 1/42 (2.4 %). A subsequent in-depth analysis was performed on a group of 28 patients. The median age at the time of diagnosis of RCC was 11.0 years (range – 3.0–16.9). The male:female ratio was 1.1:1. The median tumor volume ($n = 27$) was 44 cm³ (range 1.8–547.7 cm³). The clinical picture included palpable formation in the abdominal cavity ($n = 5$), intoxication syndrome ($n = 5$), pain ($n = 4$), enuresis ($n = 1$), macrohematuria ($n = 1$), in 12 cases the tumor was detected accidentally. The duration from the onset of the first symptoms/detection of the tumor to the diagnosis was 2.5 months (range 0.5–40.3 months). Distribution by clinical stages according to the TNM system: stage T1 – 22 (78.5 %) cases, T2 – 4 (14.3 %) cases, T3 – 1 (3.6 %), Tx – 1 (3.6 %) case. According to the results of postsurgical staging, the following distribution by stages N was noted: N0 – 15 (53.6 %) cases, N1 – 4 (14.3 %) cases, Nx – 9 (32.1 %) cases. Stage M0 – in 22 (79 %) patients, 6 (21 %) patients were not fully examined, the stage was treated as Mx, mainly due to the lack of data on osteoscintigraphy. It should be noted that proven distant metastases were not detected in any patient at the time of diagnosis. Preoperative polychemotherapy (PCT) without histological verification was performed in 9 (32.1 %) patients. When assessing the size of the tumor after preoperative PCT, a decrease in size was noted in 2 patients, the absence of size dynamics in 7 patients. Surgical treatment was performed in all patients. An initial thick-needle biopsy followed by surgery was performed in 6 (21.4 %) patients, 1 (3.6 %) patient underwent an initial laparoscopic biopsy of the affected retroperitoneal lymph node. In 1 (3.6 %) case, a biopsy was performed followed by chemotherapy. In 3 cases, the biopsy was uninformative and in 2 cases a second biopsy was performed. The primary surgery was performed in 11 (39.3 %) patients. R0 resection was achieved in 22 (78.6 %) cases, R1 resection was proved in 2 (7.1 %) cases, in 4 (14.3 %) cases the resection edges were not subject to evaluation (Rx). In 2 cases, complications of surgical treatment were noted: in 1 case, intraoperative tumor rupture, in 1 case – ischemic nephropathy after laparoscopic kidney resection. All patients were diagnosed morphologically in Center. Translocation RCC – 9 (32.1 %) cases and papillary RCC – 9 (32.1 %) cases prevailed in the group of 28 patients. The discrepancy of diagnoses/histological subtypes of RCC between the local pathomorphological laboratory and the reference in Center were noted in 7 (25 %)

cases. The median follow-up of patients was 15.9 months (range 0.4–78.0 months). Of the 28 patients, 26 are alive (92.8 %). The progression of the disease was observed in 2 cases with the development of distant metastases in 1.6 and 12.8 months, these patients died.

Conclusion. RCC is a rare type of kidney tumor in children. Papillary and translocation variants of PCC are prevalent in the pediatric population. At the moment, radical nephrectomy with mandatory morphological examination of regional lymph nodes is considered as a standard treatment, while in some cases an organ-preserving operation may be considered. Interdisciplinary discussion of management tactics and surgical treatment in centers specializing in pediatric oncology is mandatory.

Key words: renal cell carcinoma, children, adolescent, translocation renal cell carcinoma, *TFE3*, *TFEB*

For citation: Smirnova L.A., Mitrofanova A.M., Merkulov N.N., Teleshova M.V., Akhaladze D.G., Uskova N.G., Shapochnik A.P., Rakov M.A., Rumyantsev A.A., Fisyun I.V., Sakun D.L., Kazaryan G.R., Troitskaya A.P., Erega E.P., Bogatyreva E.N., Makhonin V.B., Borisova M.V., Osipova I.V., Skapenkov I.N., Grachev N.S., Shamanskaya T.V., Konovalov D.M., Kachanov D.Yu. Renal cell carcinoma in children: the results of retrospective analysis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):11–27.

Information about the authors

L.A. Smirnova: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Liliya.smirnova94@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9625-8625>

A.M. Mitrofanova: Pathologist Pathology Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail pathmorf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

N.N. Merkulov: Pediatric Surgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.mernick@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

M.V. Teleshova: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: teleshova_m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

D.G. Akhaladze: Dr. of Sci. (Med.), Head of Thoracoabdominal Surgery Group at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: d.g.akhaladze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

N.G. Uskova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nataliyavskova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

A.P. Shapochnik: Cand. of Sci. (Med.), Chief Freelance Pediatric Specialist Oncologist of the Ministry of Health of the Orenburg region, Head of the Pediatric Oncology Department at Orenburg Regional Clinical Oncology Hospital, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>

M.A. Rakov: Head of Department of Hematology, Oncology and Chemotherapy Bryansk Regional Children's Hospital, e-mail: drakov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1732-324X>

A.A. Rumyantsev: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of the Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, e-mail: aroum1@mail.ru

I.V. Fisyun: Pediatric Hematologist, Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology of the Scientific and Clinical Multidisciplinary Center of Medical Care for Mothers and Children named after Z.I. Kruglaya, e-mail: fisyun@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9050-7822>

D.L. Sakun: Pediatric Oncologist Department of Oncohematology of the Republican Children's Clinical Hospital, e-mail: daniilsakun@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2663-068X>

G.R. Kazaryan: Pediatric Hematologist, Oncologist, Head of the Oncology and Hematology Department of the Nizhnevartovsk Regional Clinical Children's Hospital, e-mail: kazaryan.okdb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1881-7444>

A.P. Troitskaya: Pediatric Oncologist Department of Hematology and Chemotherapy of the Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: gematologia@odkb76.ru

E.P. Erega: Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology at Children's Regional Clinical Hospital named after A.K. Piotrovich, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, e-mail: atgam@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7817-8672>

E.N. Bogatyreva: Pediatric Oncologist Department of Hematology of the Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Udmurt Republic, e-mail: gem13rdkb@yandex.ru

V.B. Makhonin: Pediatric Oncologist Department of Hematology of the Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, e-mail: machonin76@mail.ru

M.V. Borisova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Pediatric Oncologist of the Krasnoyarsk Regional Clinical Center of the Protection of the Maternal and Childhood Health, Chief Freelance Pediatric Specialist Oncologist-Hematologist of the Ministry of Health of the Krasnoyarsk Territory, e-mail: bmv-2012@bk.ru

I.V. Osipova: Head of the Pediatric Oncology Department of the Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, e-mail: ivos29@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

I.N. Skapenkov: Pediatric Oncologist, Head of the Department of Surgical Oncology of the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skapenkoff@mail.ru

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy General Director and Director of the Institute of Oncology and Pediatric Surgery, Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Children Oncologist, Head of the Department of Embryonic Tumors Research of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

D.M. Konovalov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmk_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

Authors' contributions

L.A. Smirnova: review of publications on the topic of the article, data collection and analysis of the data obtained, preparation of a list of references, writing the text of the article

A.M. Mitrofanova: data collection, providing histological photos and their description,

N.N. Merkulov, M.V. Teleshova, D.G. Akhaladze, N.G. Uskova, A.P. Shapochnik, M.A. Rakov, A.A. Rumyantsev, I.V. Fisyun, D.L. Sakun, G.R. Kazaryan, A.P. Troitskaya, E.P. Erega, E.N. Bogatyreva, V.B. Makhonin, M.V. Borisova, I.V. Osipova, I.N. Skapenkov, N.S. Grachev, T.V. Shamanskaya, D.M. Konovalov: data collection, scientific edition of the article

D.Yu. Kachanov: selection of publication topics, article design development, analysis of the data obtained, scientific edition of the article, writing the text of the article, composing a resume

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

Почечно-клеточная карцинома (ПКК) — редкая злокачественная опухоль почек детского возраста, на долю которой приходится 2–4 % всех опухолей почек у детей и подростков [1–3]. Частота встречаемости ПКК составляет 0,2 % среди всех новообразований в детской популяции в возрасте 0–14 лет [3].

В отличие от детской популяции ПКК у взрослых является наиболее распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО) почки, на долю которого приходится примерно 90 % всех опухолей почек [1, 4].

В последние годы целым рядом международных исследований показано, что ПКК у детей и подростков значительно отличается по целому ряду характеристик от ПКК во взрослой популяции больных, включая спектр гистологических вариантов, клиническое течение заболевания и отдаленный прогноз [1, 2, 5]. Так, доминирующим гистологическим вариантом ПКК в педиатрической популяции является карцинома, ассоциированная с транслокациями генов, относящихся к семейству транскрипционных факторов микрофтальмии (microphthalmia transcription factor, MiTF), тогда как у взрослых преобладает светлоклеточная ПКК [5]. При этом особенности диагностики и лечения ПКК у детей и подростков в Российской Федерации изучены недостаточно полно и представлены отдельными сообщениями из крупных федеральных центров [6].

Цель настоящей публикации — изучение клинических и морфологических особенностей ПКК, а также результатов терапии пациентов с диагнозом, верифицированным в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Центр).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом ПКК за период с 01.2012 по 05.2022 г. В указанный период времени в условиях Центра на базе патологоанатомического отделения были зарегистрированы 42 пациента с подтвержденным диагнозом ПКК в возрасте от 0 до 18 лет. Из них в настоящий анализ включены 28 больных с известными клиническими данными, из которых 11 первичное хирургическое лечение проведено в условиях Центра. Анализировались демографические характеристики, клинические данные, морфологические варианты ПКК, объем проведенной терапии, включая особенности выполненного хирургического вмешательства.

Обследование проводилось по стандартному алгоритму согласно протоколам группы SIOP-RTSG, включавшему компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, КТ/магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. После верификации диагноза ПКК дополнительное обследование включало сцин-

тиграфию с бисфосфонатами, меченными технецием (^{99m}Tc). Оценка распространенности процесса проводилась по классификации TNM [7]. Критерии оценки первичной опухоли включали: T1 — опухоль ≤ 7 см в наибольшем измерении, ограничена почкой; T1a — опухоль ≤ 4 см в наибольшем измерении, ограничена почкой; T1b — опухоль > 4 см, но ≤ 7 см в наибольшем измерении, ограничена почкой; T2 — опухоль > 7 см в наибольшем измерении, ограничена почкой; T2a — опухоль > 7 см, но ≤ 10 см в наибольшем измерении, ограничена почкой; T2b — опухоль > 10 см, ограничена почкой; T3 — опухоль распространяется в крупные сосуды или околопочечные ткани, но не прорастает в ипсилатеральный надпочечник и не распространяется за пределы фасции Герота; T3a — опухоль макроскопически распространяется в почечные вены или их сегментарные ветви, или поражает околопочечную жировую клетчатку и/или жировую клетчатку почечного синуса, не распространяется за пределы фасции Героты; T3b — опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену (НПВ) ниже диафрагмы; T3c — опухоль макроскопически распространяется в полую вену выше диафрагмы или поражает стенку полой вены; T4 — опухоль распространяется за пределы фасции Герота (включая прорастание в ипсилатеральный надпочечник); Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли; T0 — первичная опухоль не определяется. Критерии оценки поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) включали: Nx — оценка регионарных ЛУ невозможна; N0 — метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют; N1 — метастатическое поражение одного или нескольких регионарных ЛУ. При анализе статуса регионарных ЛУ (N) брыжеечные ЛУ не рассматривались как регионарные. Критерии оценки отдаленных метастазов включали: M0 — отдаленные метастазы отсутствуют; M1 — наличие отдаленных метастазов.

Гистологические варианты ПКК выделялись на основании Международной классификации опухолей мочевыделительной системы, опубликованной в 2016 г. [8]. Рутинное иммуногистохимическое исследование для оценки экспрессии *TFE3* в патологоанатомическом отделении Центра начало проводиться с 2015 г. Терапия пациентов с выявленными опухолями почек проводилась согласно рекомендациям протоколов SIOP-RTSG (SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016) [9]. Предоперационная полихимиотерапия (ПХТ) без гистологической верификации рекомендовалась пациентам в возрасте 6 месяцев — 16 лет. В протоколе SIOP-RTSG-2016 больным в возрасте старше 10 лет рекомендовалось рассмотреть вопрос о проведении чрескожной толстоигольной биопсии опухоли для исключения необоснованного назначения химиотерапии у пациентов с ПКК [10]. Кроме этого, в протоколе SIOP-RTSG-2016 были предложены структурированные рекомендации по лечению пациентов с ПКК. Рекомендации по лечению больных с локализованной формой ПКК основаны на проведении радикального хирургического вмешательства в объеме нефрэк-

томии, также допустимо выполнение органосохраняющих операций, обязательной является биопсия регионарных ЛУ. В случае наличия измененных регионарных ЛУ рекомендовано проведение регионарной лимфаденэктомии. Для пациентов с отдаленными метастазами по версии протокола 2016 г. было предложено применение мультикиназного ингибитора сунитиниба.

Для проведения настоящего анализа использовались следующие характеристики: пол, возраст на момент постановки диагноза, наличие или отсутствие отдаленных метастазов, стадия заболевания, протокол терапии, объем оперативного вмешательства, в том числе и осложнения хирургического лечения, длительность наблюдения от окончания лечения и ответ на проведенную терапию. Радикальность хирургического вмешательства оценивалась на основании анализа протокола хирургического вмешательства и результатов планового гистологического исследования. Под R0-резекцией понимали радикальное удаление опухоли без микроскопически и макроскопически остаточной опухоли. Операция считалась нерадикальной, если по линии резекции удаленной ткани микроскопически выявлялись опухолевые клетки (R1) либо в оставшейся части органа визуально определялась опухоль (R2).

Сбор информации о пациентах проводили с использованием первичной медицинской документации (истории болезни) и электронной базы данных Центра. Информация об этапах лечения, проведенных за пределами учреждения, была получена из сопроводительной медицинской документации (выписной эпикриз, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования). В случае отсутствия необходимой клинической информации она запрашивалась у лечащих врачей пациентов. Регистрация полученных данных осуществлялась в исследовательской базе с использованием программы Microsoft Excel 2016.

Пациенты, потерянные из-под наблюдения, цензурировались на дату последнего наблюдения. Общая выживаемость (ОВ) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза ПКК до смерти пациента от любых причин или до последнего наблюдения за больным. Бессобытийная выживаемость (БСВ) определялась как промежуток времени от даты постановки диагноза до даты прогрессирования или рецидива, развития второй опухоли, до даты смерти или даты последнего наблюдения, в зависимости от того, какое событие произошло раньше. Для оценки выживаемости использовался метод Каплана–Майера. Оценка выживаемости проводилась по состоянию на 01.06.2022.

Результаты

В общей группе пациентов ($n = 42$) распределение по гистологическим типам ПКК было представлено следующим образом: папиллярный – 16/42 (38,0 %), транслокационный – 12/42 (28,6 %), светлоклеточный – 5/42 (11,9 %), хромофобный – 4/42 (9,5 %), ПКК

с дефицитом сукцинатдегидрогеназы – 2/42 (4,8 %), транслокационный тип в сочетании с папиллярным – 1/42 (2,4 %), тубулокистозный – 1/42 (2,4 %), неуточненный тип – 1/42 (2,4 %).

В настоящий анализ были включены 28 пациентов с известными клиническими данными. Медиана возраста на момент постановки диагноза ПКК составила 11,0 года (разброс – 3,0–16,9 года). Распределение по полу: соотношение мальчики:девочки составило 1,1:1. Медиана объема опухоли ($n = 27$) была равна 44 см³ (разброс – 1,8–547,7 см³). Клиническая картина включала пальпируемое образование в брюшной полости ($n = 5$), интоксикационный синдром ($n = 5$), болевой синдром ($n = 4$), энурез ($n = 1$), макрогематурию ($n = 1$), в 12 случаях опухоль была выявлена случайно. Длительность от возникновения первых симптомов/выявления опухоли до постановки диагноза составила 2,5 мес (разброс – 0,5–40,3 мес). Анализ сопутствующей патологии выявил развитие ПКК как второй опухоли у больного, ранее получавшего лечение по поводу лимфомы Беркитта (пациент № 22). В 1 случае (пациент № 8) отмечалось развитие ПКК на фоне множественных кист почек. В 1 наблюдении (пациент № 15) отмечена агрегация онкологических заболеваний в семье с развитием у сиблинга анапластической крупноклеточной лимфомы. Характеристика исследуемой когорты пациентов представлена в табл. 1.

Инициальная тактика ведения пациентов представлена на рис. 1. Первичная операция выполнена 11 (39,3 %) больным. Предоперационная ПХТ без гистологической верификации проведена 9 (32,1 %) пациентам. Восемь пациентов получили предоперационную ПХТ в режиме AV (актиномицин D/винкристин). В случае пациента № 1 с очагами в легких, инициально рассматриваемыми как метастазы, проведен 6-недельный режим AVD (актиномицин D/винкристин/доксорубин). Однако в последующем при пересмотре рентгенологических исследований на междисциплинарном совещании данные очаги были трактованы как поствоспалительные. При оценке ответа на проведенную предоперационную ПХТ получены следующие результаты: в большинстве случаев динамика у пациентов отсутствовала ($n = 7$), у 2 больных отмечено сокращение образования. Инициальная толстоигольная биопсия с последующей операцией проведена у 6 пациентов. При этом в 3 случаях биопсия была неинформативной и в 2 наблюдениях проводились повторные биопсии. У пациента № 6 инициально выполнена лапароскопическая биопсия пораженного кальцинированного забрюшинного ЛУ с последующим проведением радикальной нефрэктомии и забрюшинной лимфаденэктомии. В 1 случае (пациент № 12) инициальное выполнение толстоигольной биопсии опухоли не позволило верифицировать корректный диагноз в связи с малым количеством забранного гистологического материала, больной получал предоперационную ПХТ в режиме AV, на фоне которой отмечено увеличение размеров образования, с последующей лапароскопической нефрэктомией.

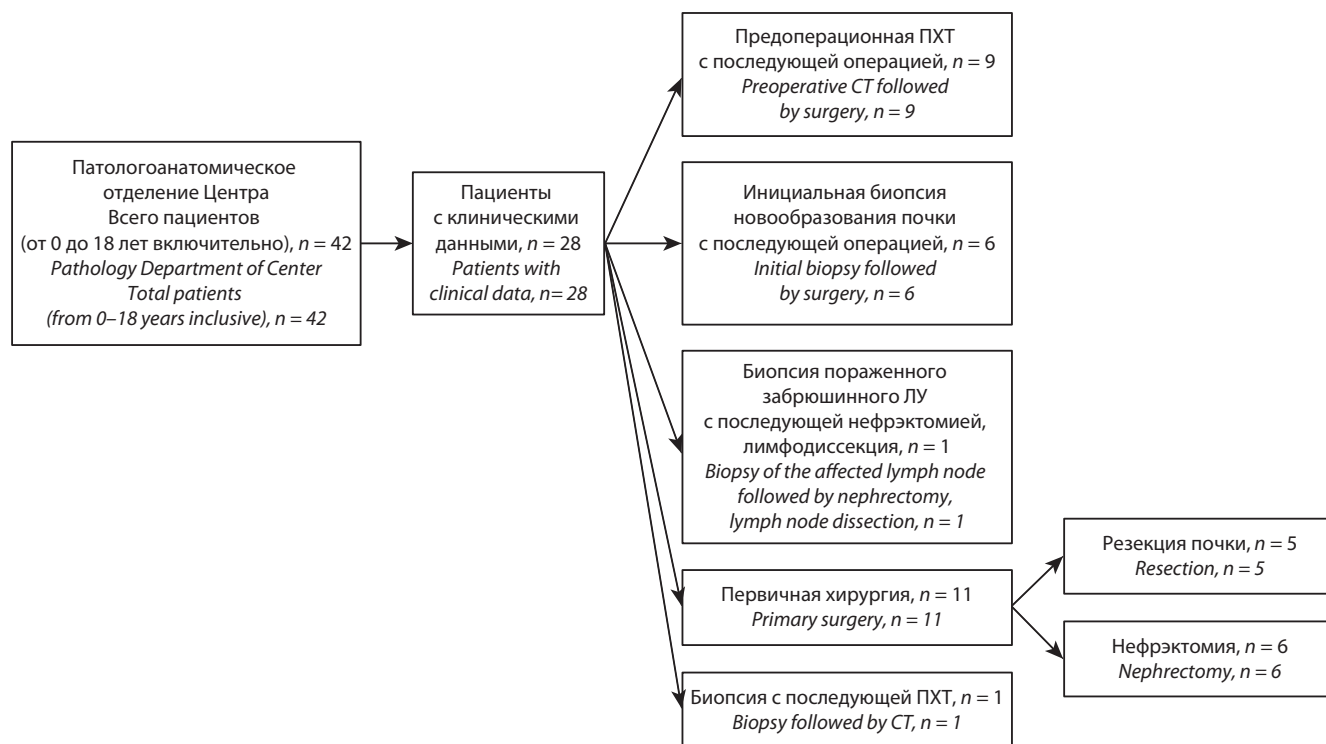


Рис. 1. Распределение пациентов с ПКК в зависимости от вида инициальной терапии

Fig. 1. Distribution of patients with RCC depending on the type of initial therapy

Инициально использовались следующие хирургические доступы: лапаротомия — 1/28 (39,3 %), лапароскопия 3/28 — (46,4 %) и люмботомия — 4/28 (14,3 %). В 1 случае (пациент № 24) первичное хирургическое вмешательство включало проведение лапароскопии, дренирования образования почки, которое неправильно трактовалось как киста почки. Хирургическое лечение, направленное на удаление образования, проведено всем пациентам. При анализе объема хирургических вмешательств у 28 пациентов R0-резекция выполнена в 22 (78,6 %) случаях, R1-резекция доказана в 2 (7,1 %) наблюдениях, в 4 (14,3 %) случаях края резекции не подлежали оценке (Rx). В 2 наблюдениях отмечалось развитие послеоперационных осложнений. В 1 случае (пациент № 16) отмечалась ишемическая нефропатия после проведения лапароскопической резекции почки. Во 2-м случае (пациент № 13) резекция опухоли почки хирургическим доступом в виде люмботомии привела к интраоперационному разрыву опухоли. У 4 пациентов потребовалось проведение second-look операции. Причины проведения second-look операции были следующими: положительные края резекции в результате люмботомии и резекции почки у 2 больных, в 1 случае потребовалась резекция НПВ с удалением кальцината, подозрительного в отношении опухолевой природы, в 1 наблюдении проводилась забрюшинная лимфаденэктомия после подтверждения в ходе первичной операции поражения регионарных ЛУ. При анализе лучшего объема хирургического лечения, под которым понимали результаты инициальной и second-look операций, показано, что у 18 (64,2 %) пациентов выполнена нефрэктомия, резекция почки проведена в 10 (35,8 %) случаях.

Оперативное вмешательство в объеме торакотомии, удаления очагов в легких, выполнено 2 больным (пациенты № 8 и № 9) с сомнительными очагами в легких (размеры очагов до 4 мм), что позволило в обоих случаях гистологически исключить метастатическое поражение.

Распределение пациентов по классификации TNM было следующим: стадия T1 — 22 (78,5 %) случая, T2 — 4 (14,3 %), T3 — 2 (7,2 %) наблюдения (1/2 — за счет прорастания опухолевого процесса в паранефральную клетчатку и в фасцию Герота, но не выходящую за ее пределы, 1/2 — нет данных). По результатам постхирургического стадирования отмечено следующее распределение по стадиям N: N0 — 15 (53,6 %) случаев, N1 — 4 (14,3 %), Nx — 9 (32,1 %). Причины постановки стадии Nx включали биопсию нерегионарных ЛУ у 2 пациентов, отсутствие проведения биопсии лимфатических коллекторов в 6 случаях, в 1 наблюдении — забор жировой клетчатки забрюшинного пространства без ЛУ. Стадия M0 подтверждена у 22 (79 %) пациентов, стадия Mx — у 6 (21 %). Стадия трактовалась как Mx у не полностью обследованных больных за счет отсутствия данных об остеосцинтиграфии. Следует отметить, что доказанные отдаленные метастазы на момент постановки диагноза не выявлены ни у одного пациента.

Всем пациентам установлен диагноз на основании морфологического исследования в условиях Центра. В нашей группе пациентов (n = 28) распределение по гистологическим типам было представлено следующим образом: папиллярный — 9/28 (32,1 %), транслокационный — 9/28 (32,1 %), светлоклеточный — 4/28 (14,3 %), хромофобный — 2/28 (7,15 %), ПКК с дефицитом сукцинатдегидрогеназы — 2/28 (7,15 %), транслокацион-

Таблица 1. Клинические характеристики, лечение и исходы пациентов с ПКК (начало)

Table 1. Clinical characteristics, treatment and outcomes of patients with RCC (beginning)

№ пациента Patient number	Возраст (годы) Age (years)	Пол Gender	Локализация Localization	Симптомы Symptoms	Инициальная тактика Initial tactics	Предоперационная ПХТ Preoperative CT	Ответ на предоперационную ПХТ Response to preoperative CT
1	10,8	М	Справа Right	Инттоксикационный синдром Intoxication syndrome	НХТ NCT	AVD	Стабилизация Stabilization
2	13,6	М	Слева Left	Образование в брюшной полости Abdominal mass	Биопсия Biopsy	—	—
3	6,5	Ж F	Справа Right	Болевой синдром Abdominal pain	НХТ NCT	AV	Стабилизация Stabilization
4	13,0	М	Слева Left	Инттоксикационный синдром Intoxication syndrome	НХТ NCT	AV	Стабилизация Stabilization
5	15,3	М	Слева Left	Случайная находка Incidental findings	Первичная операция Primary surgery	—	—
6	3,0	Ж F	Справа Right	Болевой синдром Abdominal pain	Биопсия ЛУ Lymph node biopsy	—	—
7	5,5	М	Справа Right	Образование в брюшной полости Abdominal mass	НХТ NCT	AV	Стабилизация Stabilization
8	10,4	М	Справа Right	Случайная находка Incidental findings	Биопсия Biopsy	—	—
9	6,2	М	Справа Right	Случайная находка Incidental findings	Биопсия, повторная биопсия Biopsy, repeat biopsy	—	—
10	10,6	Ж F	Слева Left	Инттоксикационный синдром Intoxication syndrome	НХТ NCT	AV	Стабилизация Stabilization
11	6,8	Ж F	Справа Right	Инттоксикационный синдром Intoxication syndrome	НХТ NCT	AV	Стабилизация Stabilization
12	5,6	М	Справа Right	Макрогематурия Macrohematuria	Биопсия Biopsy	AV (после биопсии) (after biopsy)	Увеличение на 42 % Increase by 42 %
13	14,6	М	Справа Right	Случайная находка Incidental findings	Первичная операция Primary surgery	—	—

Характер и объем операции <i>Type and extent of surgery</i>	Место проведения радикальной операции <i>Site of the radical surgery</i>	Особенности введения пациентов <i>Features of patient management</i>	Гистологический тип ПКК <i>Histological type of RCC</i>	Синдром предрасположенности <i>Predisposition syndrome</i>	Стадия <i>Stage</i>	Статус по заболеванию <i>Disease status</i>
Лапароскопия, нефрэктомия, R0 <i>Laparoscopy, nephrectomy, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Светлоклеточный <i>Clear cell type</i>		T1aN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, резекция почки, R0 <i>Laparotomy, resection, R0</i>	Центр <i>Center</i>	Неинформативная биопсия <i>Uninformative biopsy</i>	Папиллярный <i>Papillary type</i>		T1bN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Транслокационный <i>Translocation type</i>		T1aN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, Rx <i>Laparotomy, nephrectomy, Rx</i>	ДЦ ОС		Светлоклеточный <i>Clear cell type</i>		T3aN1M0	Системная прогрессия, смерть <i>Systemic progression, death</i>
Лапаротомия, резекция почки, R0 <i>Laparotomy, resection, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Карцинома почки с дефицитом сукцинатдегидрогеназы <i>RCC with succinate dehydrogenase deficiency</i>	Мутация в гене SDHB <i>SDHB gene mutation</i>	T1bN0Mx	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Транслокационный <i>Translocation type</i>		T1bN1M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапароскопия, нефрэктомия, R0 Second-look операция: резекция НПВ <i>Laparoscopy, nephrectomy, R0</i> Second-look surgery: resection of the inferior vena cava	Центр <i>Center</i>	Кальцинат в просвете НПВ <i>Calcinat in the lumen of the inferior vena cava</i>	Папиллярный <i>Papillary type</i>		T1bN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, резекция почки, R0 <i>Laparotomy, resection, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Хромобольный <i>Chromophob type</i>	Множественные кисты почек <i>Multiple kidney cysts</i>	T1bN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, резекция почки, R0 <i>Laparotomy, resection, R0</i>	Центр <i>Center</i>	Повторные биопсии, неинформативная биопсия в ДЦ <i>Repeated biopsies, uninformative biopsy in OC</i>	Папиллярный <i>Papillary type</i>		T1aN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	ДЦ ОС	Биопсия не регионарных ЛУ (брыжеечные ЛУ) <i>Biopsy of non-regional lymph nodes (mesenteric lymph nodes)</i>	Транслокационный <i>Translocation type</i>		T2aNxM0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Транслокационная карцинома в сочетании с папиллярной карциномой почки <i>Translocation type in combination with papillary type</i>	Мутация в гене FLCN <i>FLCN gene mutation</i>	T2aN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	Центр <i>Center</i>	Неинформативная биопсия в ДЦ. Отсутствие ЛУ в гистологическом материале <i>Uninformative biopsy in OC. No lymph nodes in the histological material</i>	Транслокационный <i>Translocation type</i>		T1aNxM0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Люмботомия, резекция почки, разрыв опухоли, R1 Second-look операция: лапаротомия, нефрэктомия <i>Lumbotomy, resection, tumor rupture, R1</i> Second-look surgery: laparotomy, nephrectomy	ДЦ ОС	Разрыв капсулы опухоли. Биопсия не регионарных ЛУ (брыжеечного ЛУ) <i>Lumbotomy. Rupture of the tumor capsule. Biopsy of non-regional lymph nodes (mesenteric lymph nodes)</i>	Папиллярный <i>Papillary type</i>		T1bNxM0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>

Таблица 1. Клинические характеристики, лечение и исходы пациентов с ПКК (окончание)

Table 1. Clinical characteristics, treatment and outcomes of patients with RCC (end)

№ пациента Patient number	Возраст (годы) Age (years)	Пол Gender	Локализация Localization	Симптомы Symptoms	Инициальная тактика Initial tactics	Предоперационная ПХТ Preoperative CT	Ответ на предоперационную ПХТ Response to preoperative CT
14	14,8	М	Справа Right	Случайная находка Incidental findings	Биопсия Biopsy	—	—
15	6,0	Ж F	Слева Left	Случайная находка Incidental findings	НХТ NCT	AV	Стабилизация Stabilization
16	14,8	М	Справа Right	Случайная находка Incidental findings	Первичная операция Primary surgery	—	—
17	5,9	Ж F	Слева Left	Случайная находка Incidental findings	Первичная операция Primary surgery	—	—
18	15,2	Ж F	Справа Right	Случайная находка Incidental findings	Первичная операция Primary surgery	—	—
19	13,5	М	Слева Left	Образование в брюшной полости Abdominal mass	Первичная операция Люмботомия, R1-резекция Primary surgery Lumbotomy, R1-resection	—	—
20	5,9	М	Справа Right	Случайная находка Incidental findings	Первичная операция, люмботомия Primary surgery, lumbotomy	—	—
21	16,9	М	Слева Left	Энурез Enuresis	Биопсия Biopsy	—	—
22	13,4	М	Справа Right	Болевой синдром Abdominal pain	Биопсия Biopsy	—	—
23	7,2	Ж F	Слева Left	Образование в брюшной полости Abdominal mass	НХТ NCT	Нет данных No data	Уменьшение на 32 % Decrease by 32 %
24	11,4	Ж F	Справа Right	Образование в брюшной полости Abdominal mass	Первичная операция, дренирование кисты Primary surgery, drainage of the cyst	—	—
25	13,6	Ж F	Справа Right	Случайная находка Incidental findings	Первичная операция Primary surgery	—	—
26	11,2	Ж F	Слева Left	Интоксикационный синдром Intoxication syndrome	Первичная операция Primary surgery	—	—
27	4,5	Ж F	Слева Left	Образование в брюшной полости Abdominal mass	НХТ NCT	AV	Уменьшение на 70 % Decrease by 70 %
28	16,3	Ж F	Слева Left	Случайная находка Incidental findings	Первичная операция Primary surgery	—	—

Примечание. У всех 28 пациентов отсутствовали сопутствующие заболевания; НХТ — неoadъювантная химиотерапия;

АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома, ДР — другие Центры; ПО — полный ответ.

Note. All 28 patients had no comorbidities. NCT — neoadjuvant chemotherapy; ALCL — anaplastic large cell lymphoma; OC — other Centers; CR — complete response.

Характер и объем операции <i>Type and extent of surgery</i>	Место проведения радикальной операции <i>Site of the radical surgery</i>	Особенности введения пациентов <i>Features of patient management</i>	Гистологический тип ПКК <i>Histological type of RCC</i>	Синдром предрасположенности <i>Predisposition syndrome</i>	Стадия <i>Stage</i>	Статус по заболеванию <i>Disease status</i>
Лапаротомия, резекция почки, R0 <i>Laparotomy, resection, R0</i>	Центр <i>Center</i>	Неинформативная биопсия в ДЦ <i>Uninformative biopsy in OC</i>	Светлоклеточный <i>Clear cell type</i>		T1bN1M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, резекция почки, R0 <i>Laparotomy, resection, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Папиллярный <i>Papillary type</i>	Сиблинг — АККЛ <i>Sibling — ALCL</i>	T1N0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапароскопия, резекция почки, Rx <i>Laparoscopy, resection, Rx</i>	ДЦ <i>OC</i>	Ишемическая нефропатия. Отсутствие биопсии ЛУ <i>Ischemic nephropathy. No biopsy of lymph nodes</i>	Тубулокистозный <i>Tubulocystic type</i>		T1bNxM0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия Second-look операция: лимфаденэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy</i> Second-look surgery: lymphadenectomy, R0	РДКБ, г. Москва <i>Russian Children's Clinical Hospital, Moscow</i>		Светлоклеточный <i>Clear cell type</i>		T1aN1M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапароскопия, резекция почки, R0 <i>Laparoscopy, resection, R0</i>	ДЦ <i>OC</i>	Отсутствие биопсии ЛУ <i>No biopsy of lymph nodes</i>	Папиллярный <i>Papillary type</i>		T1bNxM0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Люмботомия, резекция почки, R1 Second-look операция: лапаротомия, резекция почки, R0 <i>Lumbotomy, resection, R1</i> Second-look surgery: laparotomy, resection, R0	ДЦ, second-look операция — в Центре <i>OC, second-look surgery — in Center</i>	Люмботомия <i>Lumbotomy</i>	Папиллярный <i>Papillary type</i>		T1bN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Люмботомия, нефрэктомия, R0 <i>Lumbotomy, nephrectomy, R0</i>	ДЦ <i>OC</i>	Люмботомия <i>Lumbotomy</i>	Транслокационный <i>Translocation type</i>		T1aN0Mx	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапароскопия, нефрэктомия, R0 <i>Laparoscopy, nephrectomy, R0</i>	ДЦ <i>OC</i>		Хромобобный <i>Chromophobic type</i>		T1bN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	ДЦ <i>OC</i>		Транслокационный <i>Translocation type</i>		T1bN0Mx	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Люмботомия, нефрэктомия, Rx <i>Lumbotomy, nephrectomy, Rx</i>	ДЦ <i>OC</i>	Люмботомия. Отсутствие биопсии ЛУ <i>Lumbotomy. No biopsy of lymph nodes</i>	Транслокационный <i>Translocation type</i>	Лимфома Беркитта <i>Burkitt lymphoma</i>	T1bNxMx	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	ДЦ <i>OC</i>	Отсутствие биопсии ЛУ <i>No biopsy of lymph nodes</i>	Папиллярный <i>Papillary type</i>		T1aNxM0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	ДЦ <i>OC</i>	Отсутствие биопсии ЛУ <i>No biopsy of lymph nodes</i>	Транслокационный <i>Translocation type</i>		T1bNxM0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапароскопия, резекция почки, R0 <i>Laparoscopy, resection, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Карцинома почки с дефицитом сукцинатдегидрогеназы <i>RCC with succinate dehydrogenase deficiency</i>	Мутация в гене <i>SDHB</i> <i>SDHB gene mutation</i>	T2aN0Mx	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапароскопия, нефрэктомия, Rx <i>Laparoscopy, nephrectomy, Rx</i>	ДЦ <i>OC</i>		Папиллярный <i>Papillary type</i>		T3NxM0	Системная прогрессия, смерть <i>Systemic progression, death</i>
Лапароскопия, нефрэктомия, R0 <i>Laparoscopy, nephrectomy, R0</i>	ДЦ <i>OC</i>		Транслокационный <i>Translocation type</i>		T2aN0Mx	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>

ный тип в сочетании с папиллярным – 1/28 (3,6 %), тубулокистозный – 1/28 (3,6 %). В 1 случае диагноз был изменен на ПКК с дефицитом сукцинатдегидрогеназы после проведения генетического исследования и выявления герминальной мутации в гене *SDHB*.

Суммарно мутации в генах, предрасполагающих к развитию ПКК, описаны у 2 больных в виде герминальных мутаций в гене *SDHB*. Также в 1 случае (пациент № 11) методом высокопроизводительного секвенирования герминального материала (лимфоциты периферической крови) выявлена миссенс-мутация в гене *FLCN* p.(Arg414Trp).

Расхождение диагнозов и гистологических вариантов ПКК между локальной патоморфологической лабораторией и референсом в Центре было отмечено в 7 (25 %) случаях (табл. 2).

Таблица 2. Случаи расхождения гистологических диагнозов в локальной патоморфологической лаборатории и в патоморфологическом отделении Центра

Table 2. Cases of divergence of histological diagnoses in the local pathomorphological laboratory and pathomorphological laboratory in the Pathology Department of the Center

№ пациента Patient number	Локальное гистологическое заключение Local histological conclusion	Референс гистологических препаратов Reference of histological preparations
2	Биоптат: метанефральная аденома <i>Biopsy: metanephric adenoma</i>	Биоптат: эпителиальная опухоль, без дополнительного уточнения (недиагностический материал) Second-look операция: папиллярная ПКК <i>Biopsy: epithelial tumor, without further clarification (not diagnostic material)</i> Second-look surgery: papillary type RCC
9	Биоптат: эпителиальный вариант нефробластомы <i>Biopsy: Wilms tumor, epithelial type</i>	Биоптат: недиагностический материал Second-look операция: папиллярная ПКК, тип 2 <i>Biopsy: non-diagnostic material</i> Second-look surgery: papillary type RCC, type 2
10	Папиллярная ПКК, тип 2 <i>Papillary type RCC, type 2</i>	Транслокационная ПКК <i>Translocation type RCC</i>
13	Эпителиальный вариант нефробластомы <i>Wilms tumor, epithelial type</i>	Папиллярная ПКК, тип 1 <i>Papillary type RCC, type 1</i>
22	Папиллярная ПКК, тип 2 <i>Papillary type RCC, type 2</i>	Транслокационная ПКК <i>Translocation type RCC</i>
23	Нефробластома с фокальной анаплазией <i>Nephroblastoma with focal anaplasia</i>	Транслокационная ПКК <i>Translocation type RCC</i>
28	Светлоклеточная ПКК <i>Clear cell type RCC</i>	Транслокационная ПКК <i>Translocation type RCC</i>

Из 28 пациентов, включенных в настоящий анализ, 26 (92,8 %) живы. Прогрессия заболевания наблюдалась в 2 случаях с развитием отдаленных метастазов, данные пациенты погибли. В 1 наблюдении у пациента со светлоклеточным типом ПКК через 1,6 мес от момента верификации диагноза отмечена прогрессия заболевания с вовлечением ЛУ шеи, множествен-

ным поражением легких и плевры (пациент № 4). Во 2-м случае (пациент № 27) через 12,8 мес развилась прогрессия заболевания у больного с папиллярным типом ПКК с множественным поражением легких, плевры, ЛУ средостения. В настоящий момент 26 пациентов живы без событий и находятся в процессе динамического наблюдения после окончания лечения, в том числе и пациент с интраоперационным разрывом опухоли. Медиана наблюдения за пациентами составила 15,9 мес (разброс – 0,4–78,0 мес). Показатели 2-летней ОВ и БСВ были равны 95,5 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 87,1–100) и 91,6 % (95 % ДИ 81–100) соответственно (рис. 2).

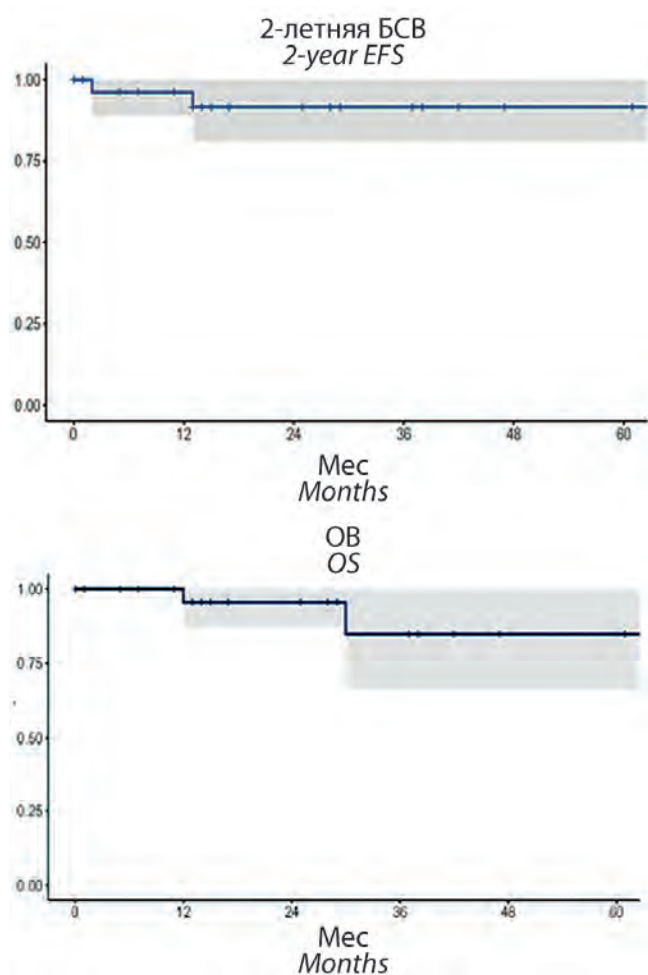


Рис. 2. Показатели 2-летней БСВ и ОВ пациентов с ПКК

Fig. 2. Parameters of 2-year EFS and OS of patients with RCC

Обсуждение

ПКК является редкой опухолью у детей и подростков. Удельный вес ПКК в структуре заболеваемости опухолями почек варьирует от возраста. Так, по данным крупного международного популяционного исследования, в возрастной группе 0–14 лет на этот вид опухоли приходится 3,5 % (543 из 15 320 случаев), тогда как в подростковом возрасте 15–19 лет – 70,5 % (564 из 800 наблюдений) [11].

Стандартизованный показатель заболеваемости ПКК варьирует от 0,01 на 100 тыс. детского населения

в возрасте 0–9 лет до 0,04 на 100 тыс. детского населения в возрасте 10–14 лет и 0,07 на 100 тыс. подросткового населения 15–19 лет [3].

Зарубежные популяционные исследования анализируют взаимосвязь повозрастных показателей заболеваемости нефробластомой и ПКК. По данным Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), в США «перекрест», когда сравниваются показатели заболеваемости нефробластомой и ПКК, приходится в среднем на возраст 12–13 лет. При этом показано, что ПКК по сравнению с другими видами опухолей почек ассоциирована с более старшим возрастом, локализованными формами заболевания, меньшим размером опухоли. Также ПКК характеризуется преимущественно односторонним поражением в отличие от нефробластомы, при которой относительно часто выявляется двустороннее поражение, включая случаи с выявлением нефробластоматоза [12].

По данным немецкого популяционного ретроспективного исследования, которое включало 49 случаев ПКК у детей в возрасте до 16 лет, зарегистрированных за период с 1980 по 2005 г., медиана возраста при постановке диагноза составила 10,6 года (разброс – 1,2–5,9 года) [2]. Соотношение мальчики:девочки было равно 0,96:1. Клиническая картина преимущественно включала болевой синдром (55 %), гематурию (30 %), пальпируемое образование в брюшной полости (12,5 %), в меньшей степени отмечались симптомы, связанные с нарушением мочевыделительной системы (7,5 %), и общие симптомы (42,5 %), 15 % пациентов не имели специфических симптомов [2].

В нашей когорте больных медиана возраста на момент постановки диагноза ПКК составила 11,0 года, что в целом сопоставимо с ранее опубликованными исследованиями [2, 13]. Характерным для нашей когорты пациентов также являлся относительно малый объем опухоли на момент верификации диагноза (медиана объема образования составила 40,5 см³), большинство опухолей относились к стадии T1, отсутствовали случаи с билатеральным поражением. Инициально ни у одного больного не было отдаленных метастазов, но в последующем у 2 пациентов отмечался рецидив заболевания с развитием отдаленных метастазов. Наши собственные данные также свидетельствуют о неспецифической клинической симптоматике ПКК на момент постановки диагноза. Важно отметить, что длительность от возникновения первых клинических симптомов/выявления опухоли до постановки диагноза была достаточно короткой и составила 2,5 мес, только в 1 случае отмечался длительный интервал, достигший 40,3 мес.

По данным международной литературы, ПКК может развиваться у пациентов с наличием в анамнезе другой злокачественной опухоли, в частности нейробластомы [2]. Интересным наблюдением в нашей когорте явилось развитие у пациента 13,4 года ПКК как второй опухоли через 3,5 года после завершения терапии по поводу лимфомы Беркитта. Следует также отметить, что ПКК может развиваться на фоне

синдромов предрасположенности к опухолям. Так, у 2 больных в настоящем исследовании были выявлены герминальные мутации в гене *SDHB*.

ПКК морфологически гетерогенна и включает в себя более 10 таких гистологических типов, как транслокационный, папиллярный, медулярный, хромофобный, светлоклеточный [8]. Также выделяют более редкие гистологические подтипы ПКК: с дефицитом фумаратгидратазы, с дефицитом сукцинатдегидрогеназы, ПКК, ассоциированную с туберозным склерозом, ПКК с перестройкой гена *ALK*, тироидоподобный тип, миоэпителиальную карциному, неклассифицированный тип [5]. Последние исследования показывают, что биология ПКК у детей значительно отличается от ПКК у взрослых [2, 5, 13]. К особенностям ПКК у взрослых относится превалирование светлоклеточного типа ПКК [14], тогда как в детской популяции на данный вариант приходится не более 3,3 % [5].

По данным международных публикаций, доминирующим типом в детской популяции является транслокационный тип ПКК, ассоциированный с транслокациями генов – членов семейства *MtTF* – *TFE3* и *TFEB* [2, 5, 13]. На долю указанного варианта ПКК приходится 41,5 % случаев [5]. Клинической его особенностью является высокая частота регионарного метастазирования с поражением забрюшинных ЛУ, которая доходит до 37,5 % [15]. На 2-м месте по распространенности в детской популяции располагается папиллярный тип ПКК (16,5 %), на 3-м (по данным авторов из США) – медулярный тип, ассоциированный с серповидно-клеточной анемией [5].

Морфологическая верификация ПКК затруднительна из-за значительной гетерогенности внутри каждого из вышеперечисленных подтипов и сходства гистологической картины как между ними, так и с другими новообразованиями почек у детей [16]. Дополнительные трудности морфологической диагностики транслокационного варианта ПКК вызывает возможность наличия в опухоли у 1 пациента нескольких гистологических паттернов, имитирующих другие гистологические варианты заболевания [16]. Необходимо подчеркнуть, что морфологическая верификация диагноза ПКК требует обязательного пересмотра гистологического материала, который должен проводиться опытным патоморфологом в референсном центре в целях исключения вероятности ошибки. По нашим собственным данным, проведение референса гистологических препаратов позволило изменить диагноз или гистологический вариант ПКК у 7 (25 %) из 28 пациентов.

Важным для правильной постановки диагноза ПКК является проведение молекулярного и иммуногистохимического исследований. Маркерами, характерными для транслокационного типа ПКК, служат транслокации генов *TFE3* и *TFEB*. Наиболее частым событием является выявление транслокации *TFE3* (93,2 %) по сравнению с транслокацией *TFEB* (6,8 %) [5]. В проспективном исследовании AREN03B2, про-

веденном Детской онкологической группой США (COG), путем централизованного патоморфологического пересмотра было отмечено, что до использования надлежащего иммуногистохимического тестирования на транслокации *TFE3* и *TFEB* некоторые транслокационные типы ПКК могли быть ложно классифицированы как папиллярный или светлоклеточный тип [5]. Исследования группы по изучению опухолей почек Международного общества детских онкологов (SIOP-RTSG) подтверждают данное наблюдение [17]. До рутинного проведения иммуногистохимического исследования на долю папиллярного и светлоклеточного типов ПКК приходилось 44,7 % и 23,4 % соответственно. После внедрения данной методики преобладающим стал транслокационный вариант (56,3 %), а удельный вес папиллярного и светлоклеточного вариантов сократился до 29,7 % и 6,3 % соответственно [17]. Ряд авторов предлагают помимо рутинного использования иммуногистохимических маркеров проведение дополнительно флуоресцентной гибридизации *in situ* для подтверждения перестройки генов *TFE3* и *TFEB* или секвенирования нового поколения (NGS) в зависимости от доступности методов и оснащенности патоморфологической лаборатории [5] (рис. 3).

В описанной нами группе из 28 пациентов отмечался равный вклад папиллярного и транслокационного типов ПКК (по 32,1 %). Относительно меньший удельный вес транслокационного варианта ПКК по сравнению с описанными в недавних международных публикациях может быть потенциально обусловлен тем, что иммуногистохимическое исследование для оценки *TFE3* стало доступно только с 2015 г. Следует также отметить, что в рамках настоящего исследования мы не ставили задачу повторного анализа гистологического материала.

Терапевтическая тактика при лечении пациентов с ПКК зависит от общих подходов к лечению опухолей почек у детей, таких как рекомендации группы COG и протокола SIOP-RTSG. Согласно рекомендациям протокола SIOP-RTSG-2016, охватывающим все основные виды опухолей почек детского и подросткового возраста, больные в возрасте от 6 месяцев до 16 лет на первом этапе могут получать предоперационную ПХТ без проведения гистологической верификации. В нашей когорте пациентов предоперационная ПХТ проведена только 9 детям, преимущественно в виде режима AV, при этом оценка ответа опухоли продемонстрировала отсутствие динамики со стороны размеров опухоли у большинства пациентов. Интересными являются данные ретроспективного исследования SIOP-RTSG, свидетельствующие о том, что регресс опухоли > 10 % от инициального объема был документирован у 11 (47,8 %) из 23 пациентов, получавших предоперационную ПХТ [17].

Тем не менее ПКК традиционно рассматривается как химиорезистентная опухоль, основное место в лечении которой занимает радикальное хирургиче-

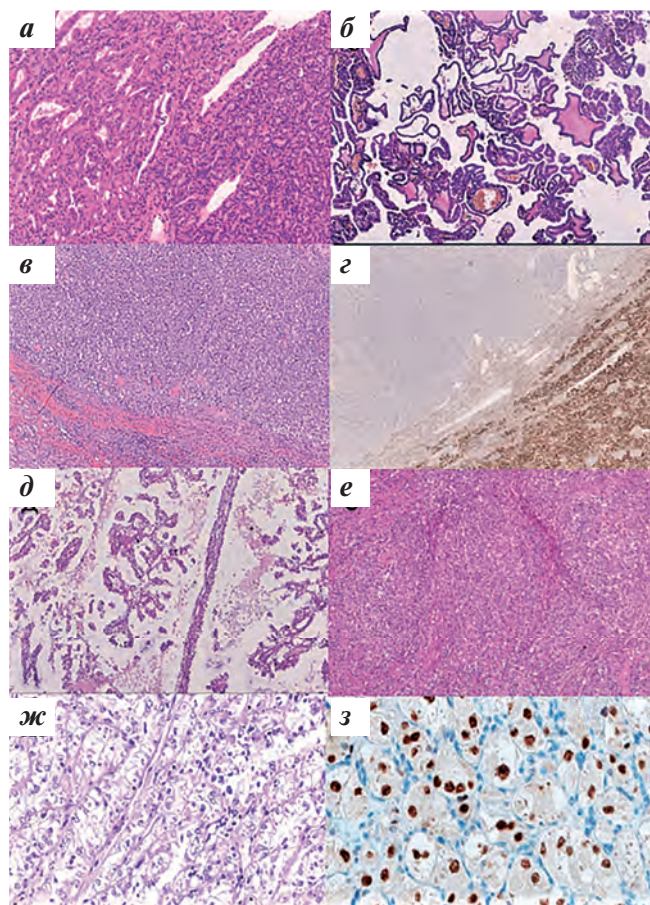


Рис. 3. Гистологическая картина различных вариантов ПКК у детей и подростков: а — папиллярная ПКК, тип 2 (по WHO 2016), окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б — папиллярная ПКК, тип 1 (по WHO 2016), окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; в — карцинома с недостаточностью SDHB, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; г — SDHB с позитивным контролем в почке, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; д — светлоклеточная карцинома, папиллярный тип роста, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; е — TFE3 карцинома, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; ж — TFE3 карцинома, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; з — TFE3 в опухоли, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 3. Histological type of RCC in children and adolescents: а — papillary type RCC, type 2 (according to WHO 2016), staining hematoxylin and eosin, $\times 200$; б — papillary type RCC, type 1 (according to WHO 2016), staining hematoxylin and eosin, $\times 200$; в — succinate dehydrogenase deficient RCC, staining hematoxylin and eosin, $\times 100$; г — succinate dehydrogenase deficient RCC with positive control in renal tumor, staining hematoxylin and eosin, $\times 100$; д — clear cell papillary RCC, staining hematoxylin and eosin, $\times 100$; е — TFE3 RCC, staining hematoxylin and eosin, $\times 200$; ж — TFE3 RCC, staining hematoxylin and eosin, $\times 200$; з — TFE3 expression in the tumor, staining hematoxylin and eosin, $\times 400$

ское лечение, что диктует необходимость максимального раннего выявления данного вида опухоли в целях возможного отказа от проведения необоснованной ПХТ. Данные, полученные в Великобритании группой экспертов под руководством T.J. Jackson, показывают, что инициальная биопсия может быть эффективна для постановки диагноза ПКК с использованием порогового значения в 10 лет и выше, что повышает клиническую значимость биопсии до 26 %, при этом все случаи ПКК правильно интерпретируются [19]. Данные группы из Великобритании наряду с эпидемиологическими характеристиками легли в основу

обновленных рекомендаций по использованию толстоигольной биопсии у пациентов с опухолями почек, в частности для улучшения диагностики ПКК [20]. Так, по данным группы SIOP-RTSG на долю ПКК приходится более 5 % случаев у детей в возрасте 7 лет, причем относительная заболеваемость увеличивается с каждым последующим годом, составляя более 20 % наблюдений в возрасте 10 лет, с последующим преобладанием ПКК у детей старше 14 лет [20]. В настоящий момент группой экспертов SIOP-RTSG рекомендовано проведение чрескожной толстоигольной биопсии опухолей почек всем детям в возрасте 10 лет и старше, а также пациентам в возрасте 7–10 лет с опухолями почек объемом < 200 см³ [20].

В описанной нами группе пациентов толстоигольная биопсия была проведена в 7 случаях, при этом в 3 наблюдениях материала было недостаточно для верификации процесса, а в 1 случае имело место ошибочное установление диагноза нефробластомы. Полученные данные указывают на то, что толстоигольная биопсия опухоли должна проводиться только в специализированных учреждениях детским хирургом, имеющим опыт выполнения данного вмешательства, при четком соблюдении описанных принципов биопсии, заборе достаточного количества материала (6 столбиков ткани длиной 15 мм) и последующим гистологическим исследованием в референс-центре по патоморфологии опухолей почек детского возраста [19].

В настоящее время предпринимаются попытки разработки номограмм для «предсказания» вероятности наличия у пациента ПКК, основанных на возрасте, расовой принадлежности, латеральности поражения, размерах образования, стадии заболевания с использованием балльной системы [12].

Текущие рекомендации SIOP-RTSG-2016 по объему хирургического лечения ПКК основаны на выполнении радикального хирургического вмешательства с обязательной оценкой статуса регионарных ЛУ. При этом допускается проведение органосохраняющих операций, учитывая вероятность существования наследственной предрасположенности у части пациентов и риска развития метакронных опухолей. В случае подтверждения морфологического поражения регионарных ЛУ требуется выполнение тотальной лимфодиссекции. В публикации J.N. van der Beek et al. представлен подробный обзор международных исследований, посвященных ПКК у детей и подростков, как правило, носящих ретроспективный характер [13]. Показано, что частота органосохраняющих операций варьировала от 6,5 до 38,5 % в исследованиях различных групп [13]. В нашей когорте больных отмечен значительный удельный вес пациентов, которым выполнена резекция почки (38,5 %), что может быть обусловлено относительно небольшими размерами опухоли на момент постановки диагноза.

Большой интерес представляют недавно опубликованные результаты первого проспективного

исследования американских авторов, направленного на изучение структуры заболеваемости, биологии и результатов лечения ПКК у детей и молодых взрослых [15]. В исследовании AREN0321, включающем 68 пациентов в возрасте до 30 лет (медиана возраста — 13 лет), отмечалось значительное доминирование в структуре гистологических подтипов ПКК транслокационного типа (58,8 % случаев). Поражение регионарных ЛУ выявлено в 30,9 % наблюдений, из которых преобладали пациенты с транслокационным типом ПКК (15/21, 71,4 %), отдаленные метастазы наблюдались только у 11 % пациентов. Авторами подчеркивается важность оценки статуса ЛУ, поскольку в 38,2 % случаев ЛУ морфологически не оценивались. Отсутствие морфологического исследования регионарных ЛУ чаще было связано с выполнением резекции почки по сравнению с проведением радикальной нефрэктомии. У значительной части пациентов (30 % случаев) отмечалось доказанное поражение регионарных ЛУ, при этом характеризующееся достаточно высокими показателями БСВ и ОВ, что свидетельствует о более благоприятной биологии и прогнозе заболевания у этих больных по сравнению с гистологическими вариантами, характерными для взрослой популяции пациентов. Тем не менее эти результаты могут быть достигнуты при морфологическом подтверждении статуса ЛУ и проведении корректного хирургического вмешательства [15].

Проблемы с корректной оценкой распространенности процесса путем биопсии с последующим гистологическим исследованием ЛУ становятся еще более выраженными при анализе рутинной клинической практики. В исследовании, проведенном в США, показано, что забор ЛУ выполнялся менее чем у 15 % детей, подростков и молодых взрослых с ПКК [21]. Факторами, способствующими забору ЛУ в данной когорте пациентов, служили больший размер опухоли (> 10 см), III стадия заболевания, дооперационное клиническое поражение ЛУ, а также радикальная нефрэктомия. Кроме этого, необходимо отметить, что биопсия регионарных ЛУ чаще проводилась в центрах, имеющих больший опыт лечения пациентов с опухолями почек [21].

Важным является не только факт биопсии регионарных ЛУ у пациентов с ПКК, но и их количество. Показано, что для снижения риска ложнонегативных результатов оценки регионарных ЛУ < 10 % необходим интраоперационный забор не менее 5 ЛУ [22]. Кроме этого, следует отметить, что поражение ЛУ отмечается не только при больших размерах опухоли, но и у пациентов с небольшими ПКК (< 7 см). В исследовании J. Geller et al. в указанной подгруппе пациентов частота выявления пораженных ЛУ доходила до 47,5 % [18].

Проведенный нами анализ показал, что у 14,3 % больных отмечалось доказанное поражение регионарных ЛУ (стадия N1), в 32,1 % случаев статус ЛУ не был определен, в частности, в 2 наблюдениях прове-

дена биопсия нерезионарных групп ЛУ. В целом наши данные демонстрируют ту же тенденцию, что и в проспективном исследовании AREN0321, свидетельствующую о том, что у значительного числа пациентов корректная интерпретация статуса ЛУ не представляется возможной. В нашей когорте больных было отмечено, что в центрах, не специализирующихся на онкоурологии, в ряде случаев осуществлялась биопсия брыжеечных ЛУ как наиболее доступных, которые не могут рассматриваться в качестве регионарных.

Проведенный нами анализ объема хирургического лечения и структуры постановки диагноза в когорте российских пациентов, получавших терапию согласно протоколам группы SIOP-RTSG, позволил выявить сложности диагностики и лечения ПКК в педиатрической популяции. Нами четко показана корреляция между следованием международным рекомендациям и местом проведения хирургических пособий у пациентов с ПКК. Проведение как биопсии опухоли, так и дефинитивных хирургических вмешательств в неспециализированных онкологических центрах приводило к большему числу отклонений от рекомендаций. Так, отмечена практика проведения повторных толстоигловых биопсий как результат получения недостаточно информативного материала для гистологического исследования в ходе первой процедуры, что потенциально может приводить к дополнительным хирургическим осложнениям, в частности повышает риск диссеминации опухолевого процесса.

По данным международной литературы, среди ПКК могут также встречаться кистозные варианты [23]. Данная информация чрезвычайно важна для выбора адекватного объема хирургического вмешательства. Так, в 1 случае (пациент № 24) неправильная интерпретация кистозного характера ПКК привела к выполнению дренирования «кисты».

Использование люмботомии в качестве хирургического доступа не позволяет провести адекватную ревизию и биопсию регионарных ЛУ. Выбор хирургического доступа в виде люмботомии с попыткой органосохраняющей операции у одного из описанных нами больных привел к интраоперационному разрыву опухоли (пациент № 13).

Попытки более «щадящего» хирургического лечения в урологических отделениях в объеме лапароскопических резекций опухолей почек приводили к выполнению нерадикальной операции, отсутствию четкой идентификации краев резекции опухоли, отсутствию забора регионарных ЛУ, а также к интраоперационным осложнениям, в частности таким, как нарушение кровотока в сосудах почек с развитием ишемической нефропатии.

Таким образом, корректный хирургический доступ, четкое следование принципам онкохирургии, а также опыт хирургической бригады имели важное значение для снижения как частоты нерадикальных операций, так и числа хирургических осложнений.

Как уже отмечалось выше, наличие отдаленных метастазов в момент постановки диагноза при ПКК у детей встречается при обобщении литературных данных в 23 % [13]. По данным немецкого популяционного ретроспективного исследования, отдаленные метастазы наблюдались только в 8,2 % случаев (4/49 пациента) [2], а по данным проспективного клинического исследования AREN0321, — в 11,9 % наблюдений (8/68 больных) [15]. Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов являются легкие и печень [13]. В нашей когорте часть пациентов была не дообследована, в частности, им не была проведена остеосцинтиграфия в целях исключения костных метастазов, поэтому стадия трактовалась как Mx, однако доказанных метастазов на момент постановки диагноза не отмечалось.

Прогноз у педиатрических пациентов с ПКК рассматривается как более благоприятный по сравнению со взрослой популяцией больных [1]. По данным проспективного исследования AREN0321, 4-летняя БСВ и ОВ составили 80,2 % и 84,8 % соответственно для всей группы пациентов [15]. Интересным является тот факт, что поражение регионарных ЛУ не оказывает значимого негативного влияния на прогноз заболевания. Впервые данный факт был описан в публикации J.I. Geller и J.S. Dome в 2004 г. [1]. Результаты проспективного наблюдения за пациентами с N1M0-стадией заболевания подтверждают данное наблюдение, БСВ и ОВ составили 87,5 % и 87,1 % соответственно [15]. Прогностическими факторами, негативно влияющими на показатели как БСВ, так и ОВ, являются наличие отдаленных метастазов и медуллярный тип ПКК. Так, БСВ и ОВ пациентов с IV стадией заболевания составляют 33,3 % и 29,2 % соответственно [15]. По данным немецких авторов, пол пациента, возраст, размеры опухоли и гистологический тип ПКК не показали статистически значимой корреляции с БСВ и ОВ [2]. Наиболее частой локализацией рецидива заболевания являлись легкие, печень, регионарные ЛУ и кости [2]. В нашей когорте больных неблагоприятные события наблюдались в 2 случаях, в последующем они стали причиной летального исхода.

Выводы

ПКК — редкий вид опухоли почек у детей. Транслокационный и папиллярный варианты ПКК являются преобладающими в педиатрической популяции. В настоящий момент радикальная нефрэктомия с обязательным морфологическим исследованием регионарных ЛУ рассматривается в качестве стандартного лечения, при этом в некоторых случаях может обсуждаться выполнение органосохраняющей операции. Обязательным является междисциплинарное обсуждение тактики ведения и выполнение хирургического лечения в центрах, специализирующихся на педиатрической онкоурологии, с последующим проведением планового гистологического исследования экспертом в области ПКК у детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Geller J.I., Dome J.S. Local lymph node involvement does not predict poor outcome in pediatric renal cell carcinoma. *Cancer*. 2004;101(7):1575–83. doi: 10.1002/cncr.20548.
- Selle B., Furtwängler R., Graf N., Kaatsch P., Bruder E., Leuschner I. Population-based study of renal cell carcinoma in children in Germany, 1980–2005: more frequently localized tumors and underlying disorders compared with adult counterparts. *Cancer*. 2006;107(12):2906–14. doi: 10.1002/cncr.22346.
- Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L., Bunin G.R. (eds.). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
- Znaor A., Lortet-Tieulent J., Laversanne M., Jemal A., Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol*. 2015;67:519–30. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.002.
- Cajaiba M.M., Dyer L.M., Geller J.I., Jennings L.J., George D., Kirschmann D., Rohan S.M., Cost N.G., Khanna G., Mullen E.A., Dome J.S., Fernandez C.V., Perlman E.J. The classification of pediatric and young adult renal cell carcinomas registered on the children's oncology group (COG) protocol AREN03B2 after focused genetic testing. *Cancer*. 2018;124(16):3381–9. doi: 10.1002/cncr.31578.
- Sagoyan G., Rubanskaya M., Kirgizov K., Stroganova A., Mitrofanova A., Rubansky M., Kerimov P., Suleymanova A., Temnyy A., Malakhova A., Kazantsev A., Varfolomeeva S. Renal cell carcinoma in children: single center experience. PV0169. 53rd Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), Virtual Congress, October 21–24, 2021. SIOP Abstracts. *Pediatric Blood Cancer*. 2021;68(S5):S234.
- Kidney. In: Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. Pp. 479–89.
- Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A., Reuter V.E., Ulbright T.M. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):93–105. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.029.
- van den Heuvel-Eibrink M.M., Hol J.A., Pritchard-Jones K., van Tinteren H., Furtwängler R., Verschuur A.C., Vujanic G.M., Leuschner I., Brok J., Rübe C., Smets A.M., Janssens G.O., Godzinski J., Ramirez-Villar G.L., de Camargo B., Segers H., Collini P., Gessler M., Bergeron C., Spreafico F., Graf N.; International Society of Paediatric Oncology – Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. 2017;14(12):743–52. doi: 10.1038/nrur.2017.163.
- Vujanic G.M., Gessler M., Ooms A.H.A.G., Collini P., Coulomb-l'Hermine A., D'Hooghe E. Publisher Correction: The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol*. 2019;16(9):563. doi: 10.1038/s41585-019-0191-5.
- Nakata K., Colombet M., Stiller C.A., Pritchard-Jones K., Steliarova-Foucher E.; IICC-3 Contributors. Incidence of childhood renal tumours: An international population-based study. *Int J Cancer*. 2020;147(12):3313–27. doi: 10.1002/ijc.33147.
- Syed J.S., Nguyen K.A., Wu C.Q., Cost N.G., Siddiqui M.M., Hittelman A.B., Shuch B. Distinguishing pediatric and adolescent renal cell carcinoma from other renal malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(5). doi: 10.1002/pbc.26315.
- van der Beek J.N., Geller J.I., de Krijger R.R., Graf N., Pritchard-Jones K., Drost J., Verschuur A.C., Murphy D., Ray S., Spreafico F., Dzhuma K., Littooij A.S., Selle B., Tytgat G.A.M., van den Heuvel-Eibrink M.M. Characteristics and Outcome of Children with Renal Cell Carcinoma: A Narrative Review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1776. doi: 10.3390/cancers12071776.
- Hsieh J.J., Purdue M.P., Signoretti S., Swanton C., Albiges L., Schmidinger M., Heng D.Y., Larkin J., Ficarra V. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17009. doi: 10.1038/nrdp.2017.9.
- Geller J.I., Cost N.G., Chi Y.Y., Tornwall B., Cajaiba M., Perlman E.J., Kim Y., Mullen E.A., Glick R.D., Khanna G., Daw N.C., Ehrlich P., Fernandez C.V., Dome J.S.; Children's Oncology Group (COG) Renal Tumor Committee. A prospective study of pediatric and adolescent renal cell carcinoma: A report from the Children's Oncology Group AREN0321 study. *Cancer*. 2020;126(23):5156–64. doi: 10.1002/cncr.33173.
- Perlman E.J. Pediatric Renal Cell Carcinoma. *Surg Pathol Clin*. 2010;3(3):641–51. doi: 10.1016/j.path.2010.06.011.
- van der Beek J.N., Hol J.A., Coulomb-l'Hermine A., Graf N., van Tinteren H., Pritchard-Jones K., Houwing M.E., de Krijger R.R., Vujanic G.M., Dzhuma K., Schenk J.P., Littooij A.S., Ramirez-Villar G.L., Murphy D., Ray S., Al-Saadi R., Gessler M., Godzinski J., Ruebe C., Collini P., Verschuur A.C., Frisk T., Vokuhl C., Hulsbergen-van de Kaa C.A., de Camargo B., Sandstedt B., Selle B., Tytgat G.A.M., van den Heuvel-Eibrink M.M. Characteristics and outcome of pediatric renal cell carcinoma patients registered in the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01, 2001 and UK-IMPORT database: A report of the SIOP-Renal Tumor Study Group. *Int J Cancer*. 2021;148(11):2724–35. doi: 10.1002/ijc.33476.
- Geller J.I., Ehrlich P.F., Cost N.G., Khanna G., Mullen E.A., Gratias E.J., Naranjo A., Dome J.S., Perlman E.J. Characterization of adolescent and pediatric renal cell carcinoma: A report from the Children's Oncology Group study AREN03B2. *Cancer*. 2015;121(14):2457–64. doi: 10.1002/cncr.29368.
- Jackson T.J., Williams R.D., Brok J., Chowdhury T., Ronghe M., Powis M., Pritchard-Jones K., Vujanic G.M.; Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) Renal Tumours Group. The diagnostic accuracy and clinical utility of pediatric renal tumor biopsy: Report of the UK experience in the SIOP UK WT 2001 trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(6):e27627. doi: 10.1002/pbc.27627.
- Jackson T.J., Brisse H.J., Pritchard-Jones K., Nakata K., Morosi C., Oue T., Irtan S., Vujanic G., van den Heuvel-Eibrink M.M., Graf N., Chowdhury T.; SIOP RTSG Biopsy Working Group. How we approach paediatric renal tumour core needle biopsy in the setting of preoperative chemotherapy: A Review from the SIOP Renal Tumour Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(9):e29702. doi: 10.1002/pbc.29702.
- Saltzman A.F., Stokes W., Walker J., Cost N.G. Factors related to lymph node sampling at the time of surgery in children, adolescents, and young adults with unilateral non-metastatic renal cell carcinoma. *J Pediatr Urol*. 2019;15(3):259.e1–259.e7. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.01.009.
- Saltzman A.F., Smith D.E., Gao D., Cost N.G. Lymph node yield in pediatric, adolescent and young adult Renal Cell Carcinoma – How many are enough? *J Pediatr Surg*. 2020;55(10):2030–4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.04.004.
- Hayakawa M., Hatano T., Tsuji A., Nakajima F., Ogawa Y. Patients with renal cysts associated with renal cell carcinoma and the clinical implications of cyst puncture: a study of 223 cases. *Urology*. 1996;47(5):643–6. doi: 10.1016/s0090-4295(96)00016-7.

Статья поступила в редакцию: 28.02.2023. Принята в печать: 01.05.2023.

Article was received by the editorial staff: 28.02.2023. Accepted for publication: 01.05.2023.