

## Нефробластома

**Нозологическая группа:** нефробластома Код по МКБ-10 – C64

**Нозологические единицы:**

### Основная информация

Нефробластома, или опухоль Вилмса – врождённая эмбриональная злокачественная опухоль почки с частотой 1:100000 детей в возрасте до 14 лет в год. Опухоль выявляется преимущественно в возрасте 1-6 лет, с одинаковой частотой болеют девочки и мальчики. В 5% случаев наблюдаются двусторонние нефробластомы. До 1/3 пациентов с нефробластомой имеют пороки развития: аниридия, гемигипертрофия, пороки развития мочеполовой системы, пороки развития костно-мышечной системы, ассоциированные с синдромами Beckwith-Wiedemann, WAGR-синдром, синдром Denys-Drash, нейрофиброматозом I типа.

Для нефробластомы характерно гематогенное и лимфогенное метастазирование, при этом лимфогенное метастазирование является ранним. Поражаются лимфоузлы в воротах почек, парааортальные лимфоузлы и лимфоузлы ворот печени. При нефробластоме может встречаться опухолевый тромб в нижней полой вене. Гематогенное метастазирование чаще выявляется в легкие, реже - печень. При первичной диагностике у 20-25% больных нефробластомой выявляется метастазирование: легкие - 10%, печень – менее 5%, периферические забрюшинные лимфоузлы – 10%.

### Гистологическое строение и гистологическая классификация

Опухоли почки характеризуется гистологической гетерогенностью. Около 80% нефробластомы составляет «классический» вариант опухоли.

Гистологическое стадирование по Smidt/Harms предусматривает выделение 3 степеней злокачественности опухолей почки у детей, связанных с прогнозом заболевания.

Гистологическая классификация опухолей почки по Smidt/Harms после

Степень злокачественности	Группа риска	Гистологический вариант опухоли почки
Низкая	Низкий риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мезобластическая нефрома</li> <li>• Фетальная рабдомиоматозная нефробластома</li> <li>• Кистозная, частично дифференцированная нефробластома</li> </ul>

Средняя	Стандартный риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• "классический" вариант без анаплазии</li> <li>• нефробластома с фокальной анаплазией</li> </ul>
Высокая	Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> <li>• нефробластома с диффузной анаплазией</li> <li>• светлоклеточная саркома</li> <li>• рабдоидная опухоль почки</li> </ul>

В классификации опухолей почки (2007г) опухоль Вилмса относится к нефробластным опухолям, другие новообразования почки не являются опухолью Вилмса.

Классификация опухолей почек у детей (2007)

- Нефробластные опухоли - опухоль Вилмса
- Мезенхимальные опухоли - светлоклеточная саркома почки, АТРО почки, мезобластическая нефрома
- Метанефронные опухоли - метанефронная аденома, метанефронная аденофиброма, метанефронная стромальная опухоль, оссифицирующая ренальная опухоль у младенцев
- Эпителиальные опухоли - ренально-медуллярная карцинома, папиллярно-клеточная ренальная карцинома
- Другие опухоли - ПНЭО, синовиальная саркома, анапластическая саркома почки.

### **Клиническое стадирование**

В настоящее время группы SIOP и NWTС используют единую систему стадирования нефробластомы, которая является определяющей для лечения:

I стадия – опухоль локализуется в пределах почки, возможно полное удаление

II стадия – опухоль распространяется за пределы почки, возможно полное удаление, в т.ч.:

- прорастание капсулы почки, с распространением в околопочечную клетчатку и/или в ворота почки,
- поражение регионарных лимфатических узлов (стадия II N+),
- поражение внепочечных сосудов,
- поражение мочеточника

III стадия - опухоль распространяется за пределы почки, возможно неполное удаление, в

т.ч.:

- в случае инцизионной или аспирационной биопсии,
- пред- или интраоперационный разрыв,

- метастазы по брюшине,
- поражение внутрибрюшных лимфоузлов, за исключением регионарных ,
- опухолевый выпот в брюшную полость,
- нерадикальное удаление

IV стадия – наличие отдалённых метастазов

V стадия – двусторонняя нефробластома

Варианты двусторонних нефробластом включают:

А – поражение одного из полюсов обеих почек

Б – поражение одной почки с вовлечением ворот в опухолевой процесс (тотальное или субтотальное) и одного из полюсов второй почки

С – поражение обеих почек с вовлечением в процесс ворот (тотальное или субтотальное)

Классификация нефробластомы по системе TNM в настоящее время сохраняет в основном историческое значение. Данная классификация основана на выделении 4 стадий. Она предусматривает клиническое и послеоперационное стадирование.

Клиническая (сTNM) классификация нефробластомы

Первичная опухоль (категория T)	Поражение лимфоузлов (категория N)	Отдалённые метастазы (категория M)
T <sub>x</sub> – оценка первичной опухоли не проведена	N <sub>x</sub> – оценка регионарных лимфоузлов не проведена	M <sub>x</sub> – диагностика возможных отдалённых метастазов не проведена
T <sub>0</sub> – первичная опухоль не выявлена	N <sub>0</sub> – регионарные лимфоузлы не поражены	M <sub>0</sub> – отдалённые метастазы не выявлены
T <sub>1</sub> – опухоль одной почки площадью до 80 см <sup>2</sup> *	N <sub>1</sub> – метастазы в регионарные лимфоузлы	M <sub>1</sub> – отдалённые метастазы выявлены
T <sub>2</sub> – опухоль одной почки площадью более 80 см <sup>2</sup> *		
T <sub>3</sub> – произошедший до начала лечения разрыв односторонней опухоли		
T <sub>4</sub> – двусторонняя опухоль		

\* измерение площади производится перемножением наибольшего вертикального и горизонтального размеров, при этом в размеры включается ткань почки вместе с опухолью. Расчёт площади производится по экскреторной урограмме, УЗИ, КТ или МРТ.

#### Послеоперационная (pTNM) классификация нефробластомы

Первичная опухоль (категория pT)	Поражение лимфоузлов (категория pN)	Отдалённые метастазы (категория pM)
pTx – оценка первичной опухоли не проведена	pNx – оценка регионарных лимфоузлов не проведена	pMx – диагностика возможных отдалённых метастазов не проведена
pT0 – первичная опухоль не выявлена		
pT1 – внутривисочечная опухоль, удалена полностью		pM0 – отдалённые метастазы не выявлены
pT2 – опухоль распространяется за пределы капсулы почки, удалена полностью	pN0 – регионарные лимфоузлы не поражены	
T3 – опухоль распространяется за пределы капсулы почки, пред- или интраоперационный разрыв опухоли, тромб в нижней полой вене, асцит, неполное удаление	pN1 – метастазы в регионарные лимфоузлы: - pN1a – полностью удалены - pN1b – удалены не полностью	
pT3a – остаточная опухоль определяется микроскопически по краю резекции		
pT3b – остаточная опухоль определяется макроскопически или наличие злокачественного асцита		
pT3c – биопсия опухоли		
pT4 – двусторонняя опухоль		

#### Клинические симптомы и диагностика

Наиболее частый признак опухоли Вилмса - определяемая пальпаторно опухоль в брюшной полости. Нефробластома может длительное время протекать бессимптомно. Иногда, отмечаются боли в животе. Гематурия может выявляться при микроскопическом исследовании. Гипертензия отмечается приблизительно у 25 % пациентов.

## Диагностика

Как и при всех других злокачественных опухолях, диагностика нефробластомы основана на морфологическом заключении. Однако в отношении нефробластомы допускается исключение из правила проведения биопсии перед началом химиолучевой терапии. Во время биопсии возникает нарушение целостности псевдокапсулы, и заключённый в псевдокапсулу опухолевый детрит, имеющий кашицеобразный характер, рассеивается по брюшной полости или по ходу иглы, что увеличивает распространённость опухоли, изменяет клиническую стадию заболевания (автоматически переводит в 3 стадию) и ухудшает прогноз заболевания. Поэтому у пациентов >6 месяцев и <16 лет диагноз нефробластомы устанавливают при консервативном обследовании. Этому способствует наличие чётких диагностических признаков нефробластомы, сводящих ошибки диагностики к ничтожному минимуму. Гистологический диагноз устанавливается после предоперационной химиотерапии. Подтверждение диагноза в референс лаборатории является обязательным.

В то же время, отдельные зарубежные протоколы предполагают первоначальное удаление почки с опухолью или её биопсию, даже при сомнительной резектабельности опухоли. В соответствии со стратегией NWTs, такой подход позволяет избежать ошибки консервативной диагностики и провести тщательную ревизию органов брюшной полости, исключив или обнаружив поражённые метастазами лимфоузлы и опухоль противоположной почки (по данным NWTs, в 30% случаев двусторонней нефробластомы опухоль второй почки не визуализируется методами консервативной диагностики).

Диагностика первичной опухоли основана на выявлении типичных признаков нефробластомы и исключении других заболеваний. В круг дифференциальных диагнозов входят пороки развития почки, гидронефроз, нейрогенные опухоли и другие опухоли забрюшинного пространства, опухоли печени, гамартома.

Диагностика нефробластомы и определение стадии включает лабораторные исследования и инструментальные.

Лабораторные исследования включают: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови и исследование катехоламинов в моче и сыворотке крови (для исключения нейробластомы).

Инструментальные методы обследования включают:

1. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – выявление опухоли в трех измерениях и определение объема опухоли. При УЗИ может быть визуализирован опухолевый тромб в нижней полой вене.

2. Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с оральным и внутривенным контрастированием
3. Магнитно-резонансная томография брюшной полости и забрюшинного пространства без и с контрастным усилением (даёт дополнительную информацию о распространённости и связи опухоли с окружающими органами).
4. Ангиография выполняется при сомнениях в диагнозе. На ангиограммах обнаруживается патологическая сеть сосудов, выявляется источник кровоснабжения. Ангиографически возможно визуализировать опухолевый тромб в нижней полой вене.
5. Радиоизотопное исследование почек – реносцинтиграфия позволяет оценить как суммарную функцию почек, так и отдельно функцию каждой из них.

Диагностика метастазов включает:

1. рентгенографию грудной клетки
2. при подозрении на метастазы в легкие – КТ органов грудной клетки.
3. УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства также оценивает метастазы в регионарные лимфоузлы, печень, другие органы и ткани, выпот в брюшную полость

Важное значение имеет проведение дифференциального диагноза между нефробластомой и нейробластомой, поскольку клиника и диагностическая картина при этих опухолях могут быть в ряде случаев сходной. С этой целью при первичной диагностике исследуется миелограмма - для исключения метастазов нейробластомы в костный мозг, исследуется экскреция катехоламинов в моче. В сложных случаях дифференциальной диагностики с нейрогенными опухолями обязательно проводится МИБГ-сцинтиграфия.

Обязательные и дополнительные исследования у больных с подозрением на нефробластому

Обязательные диагностические исследования	Дополнительные диагностические исследования
Полное физикальное обследование	При подозрении на метастазы в легкие и при пролабировании опухоли через диафрагму – КТ органов грудной полости
Клинический анализ крови	При подозрении на метастазы в головной мозг и атипичной тератоид-рабдоидной опухоли почки –

	КТ/МРТ головного мозга без и с контрастным усилением
Клинический анализ мочи	Ангиография
Биохимический анализ крови (электролиты, общий белок, печеночные пробы, креатинин, мочеви́на, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, фосфорно-кальциевый обмен)	МИБГ-сцинтиграфия
коагулограмма	при светлоклеточной саркоме -сцинтиграфия скелета с технецием
УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства	
КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с оральным и внутривенным контрастированием	
МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства без и с контрастированием	
Рентгенография органов грудной полости в 5 проекциях (прямой, 2-х боковых, 2-х косых).	
Костномозговая пункция из 2-х точек	
Реносцинтиграфия	
Исследование катехоламинов мочи	
ЭКГ, Эхо-КГ	

### Лечение

Стандартным лечением нефробластомы является комплексное лечение: химиотерапия, туморнефроуретерэктомия и лучевая терапия (протокол SIOP 2001).

#### Химиотерапия

Проводится комбинированная химиотерапия. Базовой комбинацией цитостатических препаратов предоперационной химиотерапии является сочетание винкристина и дактиномицина при стадиях II и III, при IV стадии дополнительно назначается доксорубин. Предоперационная химиотерапия по программе SIOP проводится у больных в возрасте старше 6 мес и младше 16 лет. Целью предоперационной химиотерапии является повышение числа больных с послеоперационной стадией I и уменьшение разрыва опухоли во время операции, уменьшение объема послеоперационной ПХТ, выявление “хороших ответчиков” и выявление “резистентной опухоли”.

При I-III стадиях предоперационная химиотерапия выполняется в течение 4-х недель:

Винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  при массе больше 12 кг ( $1,0 \text{ мг/м}^2$  - меньше 12 кг) (max 2,0 мг) в/в 1, 2, 3, 4 недели

Дактиномицин 45 мкг/кг при массе больше 12 кг (30 мкг/кг - меньше 12 кг) (max 2000 мкг) 1 и 3 недели.

При IV стадии предоперационная химиотерапия выполняется в течение 6-и недель тремя химиопрепаратами:

Винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  (max 2,0 мг) 1,2,3,4,5,6 недели

Дактиномицин 45 мкг/кг (max 2000 мкг) 1, 3, 5 недели

Адриамицин  $50 \text{ мг/м}^2$  больше 12 кг ( $33 \text{ мг/м}^2$  - меньше 12 кг) 1 день 1, 5 недели

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, должна быть выполнена через 5 недель после начала предоперационной химиотерапии.

Послеоперационная химиотерапия выполняется соответственно гистологическому варианту и стадии опухоли.

При I стадии и низкой степени злокачественности (низкий риск) послеоперационная химиотерапия не проводится.

У пациентов с I стадией, стандартного риска и объемом опухоли <500 мл послеоперационная химиотерапия проводится двумя химиопрепаратами в течение 4 недель.

При атонии кишечника введение VCR после операции откладывается.

Винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  (max 2,0 мг) 1, 2, 3, 4 недели

Дактиномицин 45 мкг/кг (max 2000 мкг) 2 неделя

У пациентов с I стадией, высокого риска у всех больных и стандартного риска объемом опухоли  $\geq 500$  мл послеоперационная химиотерапия проводится тремя химиопрепаратами в течение 28 недель.

Винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  (max 2,0 мг) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11,12, 14,15, 17,18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 недели

Дактиномицин  $45 \text{ мкг/кг}$  (max 2000 мкг) 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 недели

Доксорубин  $50 \text{ мг/м}^2$  2, 8, 14, 20, 26 недели

При II стадии низкого риска выполняется послеоперационная химиотерапия двумя химиопрепаратами в течение 28 недель.

Винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  (max 2,0 мг) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11,12, 14,15, 17,18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 недели

Дактиномицин  $45 \text{ мкг/кг}$  (max 2000 мкг) 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 недели

При II стадии стандартного риска и объеме опухоли  $<500$  мл выполняется послеоперационная химиотерапия двумя химиопрепаратами в течение 28 недель.

Винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  (max 2,0 мг) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 / 11, 12/ 14, 15 /17, 18 / 20, 21 / 23, 24 / 26, 27 недели

Дактиномицин  $45 \text{ мкг/кг}$  (max 2000 мкг) 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 недели

Пациенты высокого риска (высокая степень злокачественности) II-III стадии и стандартного риска только при объеме опухоли  $\geq 500$  мл получают постоперационную химиотерапию - Доксорубин, Циклофосфамид, Этопозид и Карбоплатин в течение 34 недель:

Этопозид  $150 \text{ мг/м}^2$  при массе больше 12 кг ( $100 \text{ мг/м}^2$  - меньше 12 кг) 1-часовая инфузия 1, 2, 3 дни 4, 10, 16, 22, 28, 34 недели

Карбоплатин  $200 \text{ мг/м}^2$  при массе больше 12 кг ( $133 \text{ мг/м}^2$  - меньше 12 кг) 1-часовая инфузия 1, 2, 3 дни 4, 10, 16, 22, 28, 34 недели

Адриамицин  $50 \text{ мг/м}^2$  при массе больше 12 кг ( $33 \text{ мг/м}^2$  - меньше 12 кг) 6-часовая инфузия 1 день 1, 7, 13, 19, 25, 31 недели

Циклофосфамид  $450 \text{ мг/м}^2$  при массе больше 12 кг ( $300 \text{ мг/м}^2$  - меньше 12 кг) 1-часовая инфузия с месной 1, 2, 3 дни 1, 7, 13, 19, 25, 31 недели

При III стадии низкого риска выполняется послеоперационная химиотерапия двумя химиопрепаратами в течение 28 недель.

Винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  (max 2,0 мг) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 недели

Дактиномицин  $45 \text{ мкг/кг}$  (max 2000мкг) 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 недели

При III стадии стандартного риска и объеме опухоли  $<500$  мл послеоперационная химиотерапия предлагается тремя химиопрепаратами в течение 28 недель.

Винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  (max 2,0 мг) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 недели

Дактиномицин  $45 \text{ мкг/кг}$  (max 2000 мкг) 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 недели

Доксорубицин  $50 \text{ мг/м}^2$  2, 8, 14, 20, 26 недели

Исследуется эффективность при данной стадии химиотерапии двумя препаратами.

При стадии IV (инициально с метастазами) послеоперационная ХТ выполняется соответственно гистологическому варианту и стадии, если к моменту операции больше не выявляются метастазы.

У пациентов с удаленной опухолью и полной элиминацией метастазов после предоперационной химиотерапии или после удаления метастазов и средней степени злокачественности опухоли при локальной стадии I-III выполняется химиотерапия тремя препаратами VCR, ACT-D, DOX (max доза доксорубицина  $300 \text{ мг/м}^2$ ).

Винкристин  $1,5 \text{ мг/м}^2$  (max 2,0 мг) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27, 28 недели

Дактиномицин  $45 \text{ мкг/кг}$  (max 2000 мкг) 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 24, 27 недели

Доксорубицин  $50 \text{ мг/м}^2$  2, 8, 14, 20, 27 недели.

При неполной элиминации метастазов, а также при высоком риске (высокой степени злокачественности) послеоперационная химиотерапия включает доксорубицин, вепезид, карбоплатин, циклофосфамид:

Этопозид  $150 \text{ мг/м}^2$  1-часовая инфузия 1, 2, 3 дни 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28, 34 недели

Карбоплатин  $200 \text{ мг/м}^2$  1-часовая инфузия 1, 2, 3 дни 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28, 34 недели

Адриамицин  $50 \text{ мг/м}^2$  6-часовая инфузия 1 день 1, 7, 19, 31 недели

Циклофосфамид  $450 \text{ мг/м}^2$  1-часовая инфузия с месной 1, 2, 3 дни 1, 7, 19, 31 недели

Химиотерапия начинается при абсолютном количестве нейтрофилов  $>1000$  и уровне тромбоцитов  $>100000/\text{мкл}$ .

У пациентов  $<6$  месяцев доза всех химиопрепаратов редуцируется на 50%.

Если вес ребенка меньше 12 кг доза химиопрепаратов составляет  $2/3$  (редукция на  $1/3$ ).

Важным является определение кумулятивной суммарной дозы химиопрепаратов, превышение которой может вызывать отдаленные последствия в будущем.

Кумулятивная суммарная доза этопозида -  $2700 \text{ мг/м}^2$

Кумулятивная суммарная доза карбоплатина -  $3600 \text{ мг/м}^2$

Кумулятивная суммарная доза циклофосфамида -  $8100 \text{ мг/м}^2$

Кумулятивная суммарная доза доксорубицина -  $300 \text{ мг/м}^2$

### **Хирургическое лечение**

Рекомендуется выполнение радикальной операции с одномоментным удалением всей ткани опухоли.

При односторонней нефробластоме производится туморнефроуретерэктомия. Туморнефроуретерэктомию выполняют из срединной лапаротомии. Выбор любого иного доступа является грубой ошибкой, т.к. только срединная лапаротомия обеспечивает достаточные возможности для ревизии брюшной полости, туморнефроуретерэктомии и удаления поражённых метастазами лимфатических узлов. При опухоли больших размеров, прорастающей в соседние органы (диафрагму, печень), необходимо выполнение торакофрениколапаротомии. Удаление опухоли производится единым блоком. Необходимо обращать особое внимание на предупреждение интраоперационного разрыва опухоли и заблаговременную перевязку сосудов почки. Перевязку и пересечение мочеточника следует производить после его мобилизации как можно дистальнее.

На операции должна быть выполнена комплексная ревизия органов брюшной полости, включающая ревизию печени и контралатеральной почки.

Все лимфатические узлы должны быть исследованы и маркированы. При наличии увеличенных лимфоузлов в забрюшинном пространстве, парааортальных, мезентериальных, в воротах печени, подвздошных и т.д., необходимо выполнить их биопсию. Если лимфатические узлы интактны, удаляются один или более лимфатических узлов для морфологического исследования.

При отсутствии полной регрессии лёгочных метастазов после химиотерапии выполняется стерно- или торакотомия с удалением лёгочных метастазов, в случае их резектабельности.

### **Лучевая терапия**

Лучевая терапия выполняется после получения гистологического заключения и установления стадии во время операции. Лучевая терапия проводится параллельно послеоперационной ПХТ, начинается на 2-3 неделе после туморнефрэктомии. Облучение проводится на линейном ускорителе 4-6 MV. Длительность лучевой терапии составляет 7-10 дней.

Объем облучения зависит от результатов операции, но во всех случаях выполняется тщательное экранирование печени, селезенки и противоположной почки.

Показаниями послеоперационной локальной лучевой терапии с облучением ложе опухоли являются:

- Стандартный риск нефробластомы, III стадия (поражение регионарных лимфоузлов, разрыв опухоли, неполное удаление опухоли)
- Высокий риск (высокая степень злокачественности опухоли), стадия II и стадия III
- Стадия IV и V – в зависимости от локальной стадии.

Доза локального облучения составляет 12 Гр, при билатеральной – 10 Гр. Облучается дотерапевтический объем опухоли. При разрыве опухоли облучается весь живот в дозе 20 Гр. При наличии метастазов в легкие после химиотерапии облучаются оба легких в дозе 12 Гр, при метастазах в печень – печень в дозе 20Гр. Разовая доза лучевой терапии составляет 1,8- 2,0 гр, при большом объеме облучения – 1,5 гр. Ложем опухоли является контур почки, а так же подлежащие ткани вовлеченные в опухолевый процесс. Для включения в область облучения большего количества пораженных зон (например, парааортальные лимфатические узлы, вовлеченные в опухолевый процесс) порталы должны быть расширены.

При разрыве опухоли выполняется облучение живота.

При IV стадии заболевания и средней степени злокачественности облучение проводится у пациентов с неполной элиминацией или неоперабельных метастазах. У всех пациентов IV стадии высокого риска (высокой степени злокачественности) проводится облучение: при локальной I стадии – только метастазы в легкие или другие органы, при II и III стадиях – локальное облучение ложа опухоли и метастазы в легкие. Облучение выполняется между 2-5 неделями после операции, параллельно с послеоперационной химиотерапией.

Доза всех химиопрепаратов на фоне лучевой терапии редуцируется на 1/3.

Современные подходы к лечению нефробластомы в Европе и Северной Америке схожи в части проведения туморнефроуретерэктомии, адъювантной химиотерапии и лучевой терапии. Различия между протоколами NWT5-5 и SIOP заключаются в проведении предоперационной (неoadъювантной) химиотерапии.

В США и Канаде лечение нефробластомы традиционно начинается с операции – без проведения предоперационной химиотерапии. Исключением является наличие нерезектабельной опухоли и наличие опухолевого тромба в нижней полой вене. В этих случаях производится инцизионная или аспирационная транскутанная биопсия. При этом предоперационная химиотерапия начинается немедленно после получения морфологического заключения. В подобных случаях стадия заболевания и объем необходимого лечения после проведенной биопсии, как правило, не изменяются в связи с запущенностью опухоли.

Послеоперационное лечение в группах NWT5 и SIOP зависит от стадии заболевания и гистологического типа опухоли.

**Низкая степень злокачественности, I стадия** - послеоперационное лечение не проводится.

**Средняя степень злокачественности, I стадия и низкая и средняя степень злокачественности, II стадия** – нефруретерэктомия, уточнение клинической стадии, послеоперационная химиотерапия винкристином и дактиномицином.

**Средняя степень злокачественности, III стадия** – нефруретерэктомия, уточнение клинической стадии, послеоперационная химиотерапия винкристин + дактиномицин + доксорубицин и лучевая терапия.

**Средняя степень злокачественности, IV стадия** – нефруретерэктомия, уточнение клинической стадии, послеоперационная химиотерапия винкристином + дактиномицином + доксорубицин и лучевая терапия.

**Фокальная и диффузная анаплазия, II-IV стадия** – нефруретерэктомия, уточнение клинической стадии, послеоперационная химиотерапия - винкристин, дактиномицин, доксорубицин, циклофосфан (NWTS-5) или вепезид, карбоплатин, доксорубицин, винкристин, циклофосфан (SIOP), лучевая терапия на поражённую половину или весь объём брюшной полости, лучевая терапия на оба лёгочных поля при метастазах в лёгкие. При отсутствии полной регрессии лёгочных метастазов после химиотерапии выполняется стерно- или торакотомия с удалением лёгочных метастазов, в случае их резектабельности.

**Светлоклеточная саркома почки, I-IV стадии** – предоперационная химиотерапия выполняется соответственно стадии. Нефруретерэктомия, лучевая терапия на поражённую половину брюшной полости или всю брюшную полость, в зависимости от стадии. Облучение лёгочных полей при наличии метастазов в лёгких. Химиотерапия послеоперационная при I стадии включает винкристин, дактиномицин, доксорубицин, при II и III - доксорубицин, вепезид, карбоплатин, циклофосфан.

**Атипичная тератоидрабдоидная опухоль почки** – эффективное лечение в настоящее время не разработано. После нефрэктомии проводится химиолучевая терапия по протоколу CWS-2002-2004 или ВДХТ с ауто-ПСК.

### **Двусторонняя опухоль Вилмса**

Двусторонняя опухоль Вилмса появляется синхронно или метакронно в брюшной полости. Гистологический вариант при двусторонней опухоли Вилмса обычно благоприятный.

#### **Лечение**

Исследования обосновали инициальное проведение биопсии опухолей обеих почек. Целью биопсии является исключение неопухолевого поражения, симулирующего нефробластому

в одной из почек (пороки развития почки, гидронефроз, доброкачественная опухоль) и установление степени злокачественности, которая может различаться в каждой из двух поражённых почек (что важно для выбора плана химиолучевой терапии), а также установление хирургической (pTNM) стадии для каждой почки (что важно для планирования последующего хирургического лечения). Объём химиолучевой терапии после повторных операций определяется индивидуально у каждого больного в зависимости от ответа на предоперационную химиотерапию, гистологического варианта.

Ведение больных с билатеральной опухолью Вильмса.

1. Для установления диагноза и гистологической верификации диагноза выполняется лапаротомия, биопсия обеих почек, ревизия органов брюшной полости. Подозрительные лимфатические узлы должны быть биопсированы. При первичной операции удаление опухоли выполняется, если вся опухоль может быть радикально удалена с сохранением достаточного количества почечной паренхимы и нормальной функции почки (по крайней мере одной из двух поражённых почек).

2. Используются химиотерапевтические режимы в зависимости от стадии и гистологии.

3. Оценка распространенности заболевания и КТ органов брюшной полости, выполняются каждые 5 недель:

а. Если по данным радиологической оценки опухоли на 6 неделе от начала химиотерапии достигнут значительный эффект, опухоль операбельная, показано проведение операции second-look и биопсии опухоли.

б. Если существует возможность выполнения радикального удаления опухоли из наименее поражённой почки, во время операции second-look опухоль должна быть удалена. Если после проведенного лечения остается жизнеспособная и функционирующая почка на одной стороне, то другая почка с опухолью, должна быть удалена.

4. Послеоперационная химиотерапия должна осуществляться с учетом функциональных нарушений в почках:

а. Если по данным операции second-look отсутствует дальнейшее распространение заболевания или резистентность опухоли на проведенное лечение, в послеоперационном периоде проводится химиотерапия

б. Если по данным операции second-look выявлен продолженный рост опухоли или опухоль резистентная к проводимой терапии, в послеоперационном периоде у данной группы больных осуществляется лучевая терапия и изменение химиотерапевтического режима

5. При резистентности опухоли на фоне проводимой терапии подтвержденной радиологическими методами показано проведение хирургического лечения.

#### Факторы прогноза

1. Возраст на момент установления диагноза: пациенты моложе 2 лет имеют лучший прогноз (выживаемость 70-75%), чем пациенты старше 2 лет (выживаемость 20-45%).

2. Пациенты с I или II стадией заболевания имеют выживаемость 85 %, тогда как в группе больных с III или IV стадиями выживаемость составляет 0%.

3. Синхронно возникающие опухоли имеют лучший прогноз, чем опухоли, имеющие метакронный рост.

#### Нефробластоматоз

Нефробластоматоз представлен остаточной эмбриональной почечной тканью. Это - предраковое состояние, которое способно к трансформации и может сопровождать опухоль Вилмса. Ведение больных с нефробластоматозом:

1. Проведение щадящей операции с сохранением почечной ткани;
2. Проведение химиотерапии;
3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (выполняется ежегодно, в течении 10 лет после установления диагноза).

#### Врожденная мезобластическая нефрома

Врожденная мезобластическая нефрома как правило протекает благоприятно, однако возможно периренальное распространение опухоли. Проведение нефрэктомии с широкой хирургической резекцией опухоли, является адекватным лечением. При нерадикально выполненной операции и/или врожденной мезобластической нефроме имеющей ячеистое строение, у детей старше 3 месячного возраста, на момент установления диагноза, имеется высокая вероятность локального рецидива заболевания и/или метастазирования опухоли. У пациентов с локальным рецидивом заболевания или выявленными метастазами показано проведение химиотерапии и лучевого лечения.

#### **Диспансерное наблюдение больных нефробластомой после лечения**

Последующая диагностика и наблюдение выполняются для выявления рецидива и отдаленных последствий заболевания и лечения. Большинство рецидивов выявляется в течение 2-х лет после завершения лечения. Поэтому проводятся исследования с определенным алгоритмом.

1. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости осуществляется каждые 3 месяца в течение первого и второго года после окончания терапии, в течение последующих 5 лет каждые 6 месяцев.
2. Рентгенограммы органов грудной клетки выполняются каждые 3 месяца в течение первого и второго года, а так же каждые 6 месяцев в течение последующих 5 лет после окончания лечения. У пациентов с легочными метастазами, выявленными при установлении диагноза, в те же сроки выполняется КТ органов грудной клетки.
3. Исследование функции почек с определением анализа мочи, сывороточного креатинина, ренографии
4. ЭхоКГ (при использовании антрациклинов)
5. Исследование функции легких (после облучения легких)
6. Аудиограмма (при использовании карбоплатина)

После 5 лет наблюдения обследование не является обязательным.

#### Результаты лечения

Прогноз нефробластомы при выполнении программной терапии является хорошим. Он зависит от стадии заболевания и гистологического варианта. Независимо от прогностических факторов 90% больных нефробластомой выздоравливают.