

**АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ  
НЕФРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ****© 2015 А.Р. Акрамов, М.Т. Ачилов, Х.А. Валиев, Д.Б. Рахматов,  
Б.А. Бойкобилов, М.М. Ахмедов**Самаркандский Государственный медицинский институт  
Самаркандский Областной онкологический диспансер**Tayanch so'zlari:** Nefroblastoma, optimizatsiya diagnostikada, neoad'yuvant davo usuli, davodan keying patomorfoz.**Keywords:** Nephroblastoma, diagnostic algorithm, non-adjuvant treatment method, treatment pathomorphosis.**BOLALARDA NEFROBLASTOMANING DIAGNOSTIKASI VA  
DAVOLASHNING OPTIMAL ALGORITMI**

Nefroblastoma bolalarda eng kup uchraydigan usmalardan biridir. Vilms usmasiga shubha qilinganda, tashxisni tasdiqlash va kasallikni organizmga tarqalganligini belgilash uchun, bir nechta tahlil va tekshirishlarni qullash lozim. Bu savollarga javob olgandan sung optimal davo usullarini rejalashtirish mumkin. Davodan keyingi potomorfozni o'rganish - muhum prognoz omillardan biri bulib xisoblanadi. Neoad'yuvant davoning effektivligi patomorfoz bilan belgilanadi. Bu usmaning progress bosqichlariga aniqlik kiritishga, adekvat davo usullarini va kasallik prognozini tug'ri baxolash imkonini beradi.

**ALGORITHM OF DIAGNOSTIC AND OPTIMIZATION OF TREATMENT  
CHILDREN'S NEPHROBLASTOMAS****A.R. Akramov, M.T Achilov, H.A. Valiev, D.B. Rahmatov, B.A. Boykobilov, M.M. Ahmedov**

Nephroblastoma is one of the most often tumor in children. In concern of Wilm's tumor it is necessary to provide different analysis and examinations in order to prove diagnosis and clarify the level of dissemination in body. After take answer to question we can start to plan of optimal treatment's tactic. Treatment pathomorphosis is one of the important factor of prognosis. The results of non-adjuvant therapy were analyzed by the depending of pathomorphosis. It gives possibility in each case to clarify the level of tumor progression, adequately chose treatment method and correctly assess prognosis.

**Введение:** Опухоль Вильмса, или нефробластома, происходит из развивающихся тканей почек. Это высоко злокачественная эмбриональная опухоль. Она является наиболее частым злокачественным новообразованием мочеполового тракта у детей и составляет 7,8 случаев на миллион детей в возрасте от 1 до 14 лет [10,11,13,14]. Средний этот показатель в таких странах, как Финляндия, Швеция, США, Австралия, Италия, Голландия и Великобритания равняется 7,3. При этом наибольшее значение его было зарегистрировано в Финляндии (9,5) и наименьшее — в Великобритании (5,1) [10,11,13,18].

По данным Института детской онкологии ОНЦ РАМН (Москва), нефробластома встречается у 20% детей с солидными новообразованиями (исключая опухоли ЦНС). Наиболее часто она встречается у детей до 5 лет (75%) и в некоторых случаях может быть врожденной. Частота нефробластомы среди мальчиков и девочек примерно одинакова. В структуре злокачественных опухолей у детей нефробластома занимает 4-е место, уступая гемобластомам (40%), новообразованиям ЦНС (15%) и саркомам мягких тканей (8%) [7,10,11,16].

Дооперационная диагностика нефробластомы (определение локализации и размеров опухоли, взаимоотношения новообразования с окружающими органами и тканями) является важнейшим моментом при выработке стратегии и тактики терапии заболевания. Применение для диагностики новейших высокоинформативных научно-технических технологий (УЗИ, экскреторная урография, ангиография, МСКТ и МРТ) не решает проблему выявления нефробластомы полностью [1,3,4,5,6,11].

В настоящее время современные методы химиотерапии позволили значительно улучшить общую и безрецидивную выживаемость пациентов с опухолью Вильмса. Большая роль отводится дооперационной химиотерапии, которая способна уменьшить размеры опухоли, предотвратить разрыв капсулы опухоли во время операции, сделать оперативное вмешательство менее травматичным. Оценка лекарственного патоморфоза опухоли активно используется и в настоящее время, так как является важным показателем эффективности терапии [1,15,17]. Поэтому исследование посвященных в этом направлении является актуальной в детской онкологии.

**Цель работы** – оптимизация методов диагностики и значение лекарственного патомор-

Таблица №1

Распределение больных по возрасту

| Возраст      | Количество больных | Процентное соотношение |
|--------------|--------------------|------------------------|
| 0-2 лет      | 9                  | 32%                    |
| 2 - 3 года   | 10                 | 35%                    |
| 3 - 7 лет    | 8                  | 30%                    |
| старше 7 лет | 1                  | 3%                     |

фоза для оценки эффективности неoadьювантной полихимиотерапии (нео-ПХТ - предоперационную) при нефробластоме у детей II-III стадией.

**Материалы и методы:** В основу исследования положены сведения из историй болезни, амбулаторных карт диспансерного наблюдения 28 больных детей нефробластомой, получивших лечение в Самаркандском областном онкологическом диспансере с 2003 года по 2015 годы. Больным установлен диагноз на основании общих физикальных методов диагностики (анамнеза, объективного осмотра, пальпации), лабораторных методов исследования крови, цитологического исследования мочи на атипичные клетки, УЗИ, экскреторной урографии, МСКТ. Все больные после дообследования, установки диагноза и стадирования процесса получали неoadьювантную полихимиотерапию (нео-ПХТ) от одного до четырех последовательных курсов по схеме VAC (винкристин+доксарубицин+циклофосфан). Курсовую дозу химиопрепаратов рассчитывали по общепринятым стандартам. Интервалы между курсами составляли 3 недели. В случаях развития побочных эффектов или осложнений в виде проявлений местной и системной токсичности дозы редуцировали или временно прерывали курс. Контроль эффективности лечения осуществляли после окончания очередного курса нео-ПХТ (клиническое исследование, УЗИ). Всем больным детям после достижения частичной или полной регрессии опухолевого процесса было проведено оперативное вмешательство - радикальная нефрэктомия. Распространенность опухолевого процесса и развитие лекарственного патоморфоза определялись при патогистологическом исследовании операционного материала по схеме, предложенной Лавниковой Г.А. [15].

**Результаты исследования.** Полученные результаты исследования показали, что средний возраст больных был – 4 года. При этом до 2 лет – 9 больных (32%), 2-3 года – 10 больных (35%), 3-7 лет – 8 больных (30%) и старше 7 лет - 1 больной (3%). (Табл. 1).

Частота нефробластомы среди мальчиков - 13 (46%) и девочек - 15 (54%) больных, что было примерно одинаково. Среди пациентов из сельского населения было 26 (93%) больных детей, городских – 2 (7%) детей. У 15 (54%) больных детей была поражена левая, а у 13 (46%) больных - правая почка (Диаграмма №1).

У всех больных при пальпации обнаружена опухоль в области пораженной почки, при этом на боль в опухоли жаловались 21 больных детей, гематурия наблюдалась - у 5 больных детей (Табл. №2).

Из всех 28 (100%) больных у 12 (42,8%) проведено цитологическое исследование мочи на атипичные клетки, при этом у 8 больных обнаружены характерные для нефробластомы атипичные клетки. У 16 (57,2%) больных этот важный и простой метод исследования не проведен. УЗД исследование проведено всем больным, при этом размеры обнаруженной опухоли в среднем составляли 11х9,4см. Экскреторная урография также проведена 20 (71,4%) больным, у 8 (29%)

Диаграмма №1

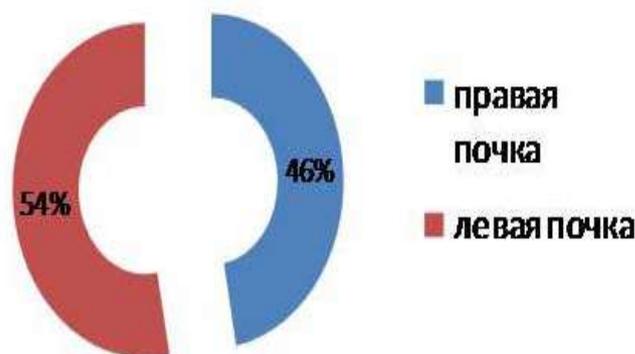


Таблица №2

## Результаты физикального исследования больных детей нефробластомой

| Исследование                     | Количество больных | Результаты исследования |
|----------------------------------|--------------------|-------------------------|
| При пальпации обнаружено опухоль | 28                 | 28                      |
| Гематурия                        | 28                 | 5                       |
| Боль в области опухоли           | 28                 | 21                      |

больных этот необходимый метод не использован. При этом экскреторная урография показала, что у 16 (57,2%) больных пораженная почка не функционировала, 4 больных детей обе почки функционировали. КТ исследование проведено также 20 (71,4%) больным. Результаты КТ исследования показали, что у всех 20 обследованных больных пораженные почки той или иной степени были видны, хотя экскреторная урография у 4 больных показала функционирующие почки. Размеры обнаруженной опухоли в среднем составляли 12,2x10,1 см.

Всем больным детям после предоперационной неоадьювантной полихимиотерапии было произведено оперативное вмешательство - радикальная нефрэктомия. Оценка по критерию pT у исследуемых больных показала pT1, а pT4 не была диагностирована, у 21 больных детей (75%) был pT3, у 4 детей (14%) pT2 и у 3 больных (11%) было - pTx, размеры опухоли определить было невозможно. По критерию pN у исследуемых больных детей с нефробластомой pNo было у 18 больных, что составляло (64,5%), pNx у 2 (7%) больных, pN1 у 28,5 (%) больных детей.

С морфологической точки зрения, нефробластома представляет собой смесь эпителиальных и стромальных (мезенхимальных) элементов в различных пропорциях.

Гистологическая картина разнообразна, но всегда имеются клетки двух типов: эпителиальные и соединительнотканые. Морфологическим критерием нефробластомы является обязательное присутствие в почке недифференцированной опухолевой ткани находящейся на разных уровнях развития [1,13,18]. При анализе гистологических вариантов нефробластомы после операции было выявлено у 16 (57,1%) больных - мезенхимальная опухоль, у 8 (28,6%) больных детей - эпителиального происхождения, а у 4 (14,3%) больных недифференцированная форма.

Патогистологическая оценка лечебного патоморфоза операционного материала после неоадьювантной полихимиотерапии у 10 (35,7%) больных нефробластомой детей показало, что лекарственный патоморфоз I степени не обнаружен ни у одного больного. Патоморфоз II степени - у 4 (40%) больных, III степени - у 3 (30%) больных и IV степени - у 3 (30%) больных. (Работа по оценке лекарственного патоморфоза начата в 2014 году и в настоящее время продолжается). Из 28 (100%) больных детей нефробластомой после операции 23 (82,1%) больных получали адьювантную полихимиотерапию по схеме VAC (винкристин+доксарубицин+циклофосфан), 17 (60,7%) больных детей получали лучевую терапию в ложе опухоли в суммарной очаговой дозе - 40 Грей.

Таким образом, ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни детей нефробластомой, показало что более 85% больных детей получали комплексное лечение (неоадьювантная полихимиотерапия + операция - радикальная нефрэктомия + лучевая терапия в ложе опухоли + адьювантная полихимиотерапия) и анализ отдаленных результатов показал, что 13 (46%) больных живут более 5 лет.

**Обсуждение результатов.** В настоящее время общепризнана комплексная терапия детей, больных нефробластомой, включающая оперативное удаление опухоли, лучевое и интенсивное лекарственное лечение [8,9,14]. Предоперационная химиотерапия облегчает выполнение радикальной операции и уменьшает частоту разрыва опухоли [12,13]. В последние годы достигнуты большие успехи в лечении опухоли Вильмса. Более чем 80% пациентов могут быть полностью излечены. Важным прогностическим фактором является степень рас-

пространения опухолевого процесса. Коэффициент выживаемости уменьшается от I стадии к IV-ой [10,11,14].

Несмотря на все успехи современной медицинской визуализации в области диагностики нефробластом, доля детей с III - IV стадиями процесса очень велика. Она составляет по данным разных авторов, от 30 до 75% среди всех больных с опухолью Вильмса [10,11,16]. Выявление нефробластом часто бывает поздним, так как клинические симптомы только на поздних стадиях позволяют заподозрить опухоль. Среди симптомов болезни, побудивших родителей обратиться за медицинской помощью, наиболее частыми являются увеличение размеров живота (81,8%) и боли в животе (73,6 %), т.е. признаки уже запущенных стадий опухоли Вильмса [6,8,10,11]. Поэтому диагностическая ценность этих симптомов в выявлении нефробластомы у детей невелика. В то же время, преимущество современных диагностических методов заключается в их возможностях выявлять опухоли на ранней стадии развития, что позволяет выбрать оптимальную тактику лечения и определяет лучший прогноз. При использовании современных методов диагностики приходится «ломать» сложившуюся в сознании практических врачей привычную схему обследования больных - от простого метода исследования к сложному [14,16]. Внутривенная урография и ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства являются самыми необходимыми для диагностики этого вида опухоли. Используя эти два метода, опухоль Вильмса может быть диагностирована в 95% случаев до оперативного вмешательства. УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства является необходимым и первым исследованием, которое должно выполняться во всех случаях обнаружения опухоли в животе у детей. Это исследование является простым, быстрым и неинвазивным. УЗИ используется и для оценки эффекта проводимого лечения. Этот метод является основным в период наблюдения за пациентом после завершения программы лечения. Внутривенная урография - очень информативный диагностический метод. На урограмме можно определить размеры и локализацию опухоли, изменения со стороны чашечно-лоханочного аппарата, который чаще всего деформирован, сдавлен. Особое внимание должно быть обращено на функционирование второй почки, что прекрасно оценивается по урограммам. В последние годы в диагностике опухоли Вильмса широко используется КТ брюшной полости. Она может заменить УЗИ и внутривенную урографию. Этот метод весьма полезен в сомнительных случаях. Минимальное поражение второй почки, метастатическое поражение печени, поражение парааортальных лимфоузлов, распространение процесса по нижней полой вене могут быть выявлены только на МСКТ. В связи с этим исследования последних лет рекомендуют КТ как обязательный

**Таблица №3**

**Обязательные исследования для установления диагноза нефробластомы у детей**

|   |
|---|
| 1. Общие физикальные методы исследования (жалобы, анамнез, объективный осмотр, пальпация и др.).  |
| 2. Общий анализ крови с тромбоцитами; анализ мочи; определение уровней креатинина, остаточного азота, щелочной фосфатазы; уровней катехоламинов.                    |
| 3. Сбора мочи - изучить функцию почек, наличие гематурии и опухолевых клеток.   |
| 3. Ультразвуковая томография - установить наличие внутрипочечной опухоли, кисты или жидкости. Осмотр противоположной почки.   |
| 4. Рентгенография грудной клетки - исключить наличие метастазов в легких.   |
| 5. Экскреторная внутривенная урография - выявить расположение опухоли, наличие деформации и смещения внутрипочечных канальцев и чашечек, функции почек.             |
| 6. Компьютерная томография брюшной и грудной полостей.  |
| 7. Чрезкожная аспирационная пункционная биопсия опухоли и последующее морфологическое исследование пунктата. Этот метод использовать только в сомнительных случаях. |

диагностический метод. В последние годы магнитно-резонансная томография наряду с МСКТ занимает одно из ведущих мест [3,5,9,10,14].

**Заключение.** Таким образом, исходя из этих рассуждений с целью оптимизации методов диагностики рекомендуем следующие обязательные исследования для установления диагноза нефробластомы у детей (Табл. №3).

Для оценки эффективности неoadьювантной полихимиотерапии и для создания индивидуального плана лечения каждому больному, прогнозирования заболевания после операции, также мы рекомендуем изучить лекарственный патоморфоз при нефробластомах у детей.

#### Использованная литература:

1. Акрамов А.Р. Валиев Х.А., Бойкобилов Б.А., Ахмедов М.М. Принципы диагностики и лечения нефробластомы у детей. (Обзор литературы) // Вестник врача. Самарканд, 2014. №3. С.43-49
2. Акрамов А.Р., Ачилов М.Т., Каримов С.С., Тураев С., Рахматов Д.Б., Аллазов Ф.Н. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей. (Обзор литературы) // Проблемы биологии и медицины. Самарканд, 2014. №1 (77). С.110-115.
3. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований // Методические указания. (Под ред. В.И. Чиссова.) М., 2002. С.30-36.
4. Белогурова М.Б. Опухоль Вильмса // Детская онкология. Руководство для врачей. С-Пб., 2002. С.272–282.
5. Боголепова Н.Н. Опухоль Вильмса. Диагностические возможности ультразвукового исследования // Материалы научно-практической конференции. 2006. С. 40–42.
6. Бойченко Е.И. Особенности клиники, диагностики и лечения редких форм злокачественных опухолей почек у детей // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. С. 385–386.
7. Бондарь И.В. Злокачественные новообразования у детей: заболеваемость, смертность, продолжительность жизни // Российский онкологический журнал. 2002. №1. С. 43–44.
8. Братчиков О.И. Опухоли почек // Методические рекомендации. Курск. 2001.
9. Веселый С.В. Диагностика и лечение нефробластом у детей // Педиатрия. 1988. №11. С. 43-46.
10. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.2012.
11. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В. Детская онкология. Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2002.
12. Дурнов Л.А. Нефробластома. Опухоль Вильмса в свете проблем детской онкологии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1995. №4. С.10-13.
13. Дурнов. Л.А. Нефрология // Клинические лекции по детской онкологии. М. 2004. С. 119-135.
14. Крапивин А. А. Опухоль почки, выбор диагностической и лечебной тактики // Автореферат диссертации ... док. мед. наук. М., 2005.
15. Лавникова Г.А. Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли // Методические рекомендации. М., 1979.
16. Руководство по детской онкологии (под ред. Л.А. Дурнова) М., 2003. С. 338-361.
17. Picci P., Böhling T., Vacci G., Ferrari S. et al. Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities // Clinical Oncology. 1997. '15 (4). 1553–1559.
18. Graf N, Semler O, Reinhard H. Prognosis of Wilm's tumor in the course of the SIOP trials and studies // Urologe A. 2004. №43. P. 421-428.