

radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol* 1998; 160:1379–82.

17. Crook J., McLean M., Catton C. et al. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:453–60.

18. Merrick G.S., Butler W.M., Dorsey A.T. et al. Rectal function following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:667–74.

19. Gelblum D.Y., Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:119–24.

20. Snyder K.M., Stock R.G., Hong S.M. et al. Defining the risk of developing grade 2 proctitis following 125I prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:335–41.

21. Zelefsky M.J., Cowen D., Fuks Z. et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999;85:2460–8.

22. Merrick G.S., Wallner K., Butler W.M.

et al. A comparison of radiation dose to the bulb of the penis in men with and without prostate brachytherapy-induced erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:597–604.

23. Stock R.G., Kao J., Stone N.N. Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer. *J Urol* 2001;165:436–9.

24. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035–41.

25. Kattan M.W., Potters L., Blasko J.C. et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 2001;58:393–9.

26. Stock R.G., Stone N.N., Tabert A. et al. A dose-response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41:101–8.

27. Potters L., Cao Y., Calugaru E. et al. A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent

prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:605–14.

28. Wallner K., Roy J., Harrison L. Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:465–71.

29. Blasko J.C., Grimm P.D., Sylvester J.E. et al. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000;57:273–8.

30. Whittington R., Broderick G.A., Arger P. et al. The effect of androgen deprivation on the early changes in prostate volume following transperineal ultrasound guided interstitial therapy for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1107–10.

31. Stone N.N., Stock R.G. Neoadjuvant hormonal therapy improves the outcomes of patients undergoing radioactive seed implantation for localized prostate cancer. *Mol Urol* 1999;3:239–44.

32. Nag S. Brachytherapy for prostate cancer: summary of American Brachytherapy Society recommendations. *Semin Urol Oncol* 2000;18:133–6.

Билатеральная нефробластома у детей

М.В. Швецова, Т.А. Шароев

НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Общие сведения

Нефробластома (НБ), или опухоль Вилмса (ОВ), представляет собой частую солидную опухоль детского возраста. Удельный вес НБ составляет 6–7% по отношению ко всем злокачественным опухолям детского возраста [1]. Значительно реже у детей наблюдается двустороннее поражение почек НБ. По данным разных авторов, билатеральная нефробластома (БНБ) регистрируется в 4–10% случаев всех злокачественных опухолей почек у детей [2–5]. Синхронное поражение почек наблюдается в 5–7% случаев, метакхронное — в 2–3% [5, 6].

Ввиду того что БНБ является редким заболеванием, о чем свидетельствуют данные мировой литературы, каждое новое сообщение о больных БНБ представляет важный научный и практический интерес.

С. Kullendorff и соавт. [7] провели ретроспективный анализ наблюдений за 153 детьми, больными НБ, лечившимися в Швеции в 1982–1990 гг. БНБ была зарегистрирована у 11 пациентов. D. Misra и соавт. [8] за 11-летний период наблюдали 101 больного НБ, среди которых у 7 пациентов было обнаружено билатеральное поражение почек. С. Соорег и соавт. [9] за 15-летний период (с 1982 по 1997 г.) наблюдали 23 больных БН, находившихся на обследовании и лечении в детском госпитале Филадельфии (США). К. Gow и J. Murphy [10] приводят сведения о 67 больных НБ. У 6 детей были диагностированы билатеральные опу-

холи. R. Kubiak и соавт. [11] сообщают о 23 больных БНБ, находившихся на лечении в период с 1973 по 2002 г.

Мнения о половой принадлежности больных БНБ противоречивы. Так, К.У. Ашкрафт и Т.М. Холдер [12] сообщают, что среди больных БНБ преобладают девочки (2:1). А. Nawaz с соавт. [6] лечили 7 пациентов с БНБ; из них мальчиков было 5.

Небольшое число наблюдений, которыми располагают авторы, не позволяет сделать вывод о преобладании того или иного пола у больных БНБ.

В литературе имеются сведения о том, что билатеральное поражение почек диагностируется чаще у детей более раннего возраста. Так, G. Tomlinson и соавт. [13] сообщают, что БНБ поражает пациентов младшего возраста, в отличие от молатеральной НБ. Средний возраст восьми больных БНБ, которых наблюдали авторы, составил 1,1 года, тогда как средний возраст 38 больных молатеральной НБ — 3,5 года. E. Perlman и соавт. [14] сообщают, что средний возраст больных БНБ составляет 16 мес. Л.А. Дурнов [15] приводит данные о том, что среди 31 пациента с диагностированной БНБ 6 (10,7%) детей были в возрасте до 1 года.

Если вопрос о синхронных БНБ не является в принципе предметом обсуждения, то метакхронные опухоли почек — предмет дискуссии специалистов-онкологов. Какие НБ можно отнести к метакхронным, а когда следует гово-

речь о метастазах монолатеральной НБ в контралатеральный орган? Некоторые авторы в своих публикациях, говоря о БНБ, имеют в виду только синхронные опухоли, не касаясь проблемы метакронных НБ.

Так, А. Nawaz и соавт. [6], сообщая собственные данные о БНБ у детей, подчеркивают, что 5% обнаруженных БНБ являлись синхронными опухолями.

М. Mambie Melendez и соавт. [5] приводят сведения о том, что метакронные НБ составляют 2–3% от всех опухолей этого вида. Большинство (96,2%) метакронных НБ появляются в течение первых 5 лет с момента развития первичной опухоли. Метакронная опухоль, по мнению авторов, является лечебным признаком. Приводится наблюдение 11-летней девочки с левосторонней гемигипертрофией. Заболевание повторилось спустя 7 лет от первичного диагноза. Пациентка получила курсы предоперационной химиотерапии, затем опухоль была удалена. Из-за развития послеоперационных осложнений была выполнена нефрэктомия единственной почки, после чего развилась хроническая почечная недостаточность, потребовавшая гемодиализа. Авторы подчеркивают, что выявление метакронной ОВ в течение 5 лет после первичной опухоли — редкое явление.

Морфология и генетика

НБ происходит из развивающихся тканей почек, метанефрогенетического ростка [16]. ОВ развивается из метанефрогенной мезодермы, в ней всегда обнаруживаются клетки двух типов — эпителиальные и соединительнотканые [15, 17].

Н.Н. Васильева [18] считает, что для установления диагноза НБ необходимо наличие двух компонентов. Эпителиальный компонент представлен мезонефральной бластемой с формированием канальцевых, клубочковых и кистозных структур различной степени дифференцировки. Мезенхимальный компонент состоит из соединительной ткани (клетки, волокнистая субстанция) с участками миксоматоза, гладких, поперечнополосатых мышечных клеток, хряща, кости, ангиоматозных структур, нейрогенной ткани.

Ю.Н. Соловьев [19] характеризует классическую ОВ как трехфазную в тканевом отношении, представленную бластемными, эпителиальными и стромальными структурами как недифференцированными, так и дифференцированными. Иногда ОВ имеет бифазную или даже монофазную структуру. Считается, что у пациентов с монофазным строением ОВ прогноз болезни лучше. ОВ чаще возникает из периферических отделов кортикального слоя почки, растет как внутрь органа, так и наружу. Ткань опухоли резко отграничена от нормальной ткани органа, сдавливает нормальную паренхиму почки. В 10–15% случаев опухоль возникает в междольковой ткани почки и выступает в просвет лоханки, приобретая иногда ботриоидный вид. Этот вариант наблюдается у более маленьких детей и может сочетаться с аниридией. Примерно 25% этих опухолей состоят из многих узлов и расположены только в одной почке, а около 5% являются билатеральными опухолями.

Одной из особенностей опухолей детского возраста является то, что они нередко сочетаются с пороками развития и могут возникать на фоне этих пороков [1]. Это в полной мере относится к БНБ.

Некоторые неопухольевые процессы могут напоминать опухоли почек как клинически, так и морфологически. Нарушения развития почек могут приводить к тому, что в них сохраняются элементы примитивной почечной ткани, которые могут быть ошибочно приняты за нефробластические опухоли. Согласно Международной гистологической классификации опухолей почек, к таким неопухольевым (их еще называют опухолеподобными) процессам относят персистирующую почечную бластему, массивную почечную бластему, почечный дисгенез, сосудистые пороки развития, кисты, гиперплазии канальцев, ксантогранулематозный пиелонефрит, малакоплакию и др. [20].

Часто в клинической практике среди опухолеподобных процессов, симулирующих НБ, педиатры-онкологи встречаются с «массивной почечной бластемой», известной также под названием «нефробластоматоз» («гиперпластическая почечная бластема»). При этом может развиваться патологическая дифференцировка метанефрогенной бластемы в различных вариациях: процесс может затрагивать только небольшую группу клеток, и тогда в нормальной почке доношенного новорожденного или ребенка первых лет жизни видны участки недифференцированной метанефрогенной бластемы с дифференцировкой нефронов [17]; если в процесс вовлекается большая часть почки, то наблюдается состояние, которое Nowa и Holman назвали нефробластоматозом [15].

Нефробластоматоз раньше причисляли к ОВ. Под этим названием описывается двустороннее увеличение почек. Макроскопически почки характеризуются более нежной дольчатостью, чем у зародыша; на поверхности разреза видны участки, которые микроскопически имели структуру нефрогенной бластемы. При гистологическом исследовании в почках обнаруживают многочисленные участки недоразвитой почечной ткани, которая имеет тенденцию к дифференциации. Среди недоразвитых клубочков и канальцев наблюдается пролиферация веретенообразных и круглых клеток умеренной величины. В других случаях при нефробластоматозе участки пиелонефритических изменений чередуются с очагами метанефральной гамартомы и нефробластоматоза.

С. Garcia Penalver и соавт. [21] определяют нефробластоматоз как сложное патологическое состояние, при котором обнаруживаются персистирующие нефрогенные элементы после выхода из нефрогенеза (36-я неделя гестации), что сохраняет объем (функциональную активность) для развития нефробластомы. Эта злокачественная трансформация необязательна и исключительна (< 1%), поэтому заболевание имеет хороший прогноз. Нефрогенные остатки (нефробластоматоз) часто ассоциируются с синдромом Беквита — Видемана, гемигипертрофией и аниридией, в этих случаях велик риск развития ОВ. Следовательно, эти дети долж-

ны наблюдаться на протяжении всего детства очень тщательно. Алгоритма диагностики и терапии нет. Немногие опубликованные рекомендации носят спорный характер. Авторы располагают двумя собственными наблюдениями пациентов (одного — с монолатеральным, другого — с билатеральным нефробластоматозом), которые нуждались в хирургическом лечении после того, как не ответили на химиотерапию.

Е. Perlman и соавт. [14] сообщают о 52 больных гиперпластическим перилобулярным нефробластоматозом. Исследование представляет собой изучение развития болезни, сложностей выявления и длительного лечения пациентов с данным заболеванием. У 49 пациентов выявлено двустороннее поражение почек. Из 33 пациентов, которые первоначально прошли диагностическую биопсию и вспомогательную химиотерапию, у 18 (55%) развилась опухоль Вилмса в течение 35 мес после выявления заболевания. 2/3 опухолей было анапластическими. Авторы делают заключение, что гиперпластический перилобулярный нефробластоматоз является самоограничивающимся предопухолевым пролиферативным процессом, характеризующимся высоким уровнем риска развития нефробластомы.

Этого же мнения придерживаются и Р. Gunther и соавт. [22], считающие, что нефробластоматоз — это заболевание детского возраста, которое может подвергнуться злокачественной трансформации в НБ.

К. Gow и соавт. [10] рассмотрели цитогенетические аномалии, встречающиеся при опухоли Вилмса. Была проанализирована связь с гистопатологией опухоли, стадией и результатами лечения. С 1984 по 1997 г. наблюдали 67 больных ОВ. Тканевые культуры были получены в 63 случаях (94%). Дети обследовались согласно NWTs. У 61 ребенка диагностирована унилатеральная НБ (у 54 — уницентрическая, у 7 — мультицентрическая). У 6 детей выявлена билатеральная НБ (у двух — мультицентрическая). В 5 случаях была выявлена опухолевая анаплазия, остальные 62 — опухоли различной благоприятной гистологии. У 20 пациентов диагностирована I стадия, у 17 больных — II стадия, у 20 детей — III стадия и у 4 — IV стадия заболевания. Билатеральное поражение почек было диагностировано у 6 детей — V стадия, 48 (72%) больных НБ были с аномальным кариотипом. Хромосомные добавки встречались чаще, чем выпадения, так как преобладала гиперплоидия (30 случаев) в сравнении с гипоплоидией (4 наблюдения). Анаплоидия является следствием добавок в хромосомах 6, 7, 8, 12, 13 и 18. Не было связи между определенными хромосомными аномалиями, стадией опухоли, гистологическим вариантом. Исключением были только анапластические опухоли, которые ассоциировались с плохим прогнозом и различными вариациями хромосомных изменений, включая гиперплоидию, гипоплоидию, структурные перегруппировки. В трех опухолях обнаружили тетраплоидию, гипоплоидию, диплоидию с t(1p11q) кариотипом. Эти случаи закончились летальным исходом. Нормальный кариотип наблюдался у более молодых пациентов. Авторы подчеркивают, что ОВ часто сочетается с различными хромосомными ано-

малиями, особенно они характерны для анапластического варианта ОВ, реже всего встречаются у детей младшего возраста. Частично наблюдаются анапластические опухоли, с большей вероятностью — в более молодом возрасте. Хромосомные добавки встречаются всегда чаще, чем хромосомные выпадения и трисомии хромосом 12, 8 и 6.

Е. Peres и соавт. [23] провели цитогенетический анализ 16 случаев ОВ с аномальным кариотипом: 15 случаев монолатеральной и 1 случай БНБ. В трех случаях опухоли имели неблагоприятную гистологическую структуру (анапластические изменения), в четырех отмечался благоприятный гистологический вариант. Из 17 опухолей с патологическими aberrациями 9 (53%) были гиперплоидными, 7 (41%) — с псевдоплоидным кариотипом, 1 (6%) — гипоплоидная. Наиболее общие количественные aberrации обнаруживались в хромосомах 12, 8, 6 и части хромосом 16. Структурные же изменения встречались в хромосомах 1, 7, 14 и 17. Самая частая структурная aberrация — выпадение 1p22. Транслокация 7p встретилась в двух опухолях, две другие имели частичную делецию 14q.

D. Perotti и соавт. [24] считают, что ген *WT1* отвечает за два различных состояния, характеризующихся мочеполювыми аномалиями и склонностью к появлению ОВ: синдром WAGR и синдром Дениса — Драша. Хотя и редко, но мутации гена *WT1* наблюдались и у больных ОВ без врожденных заболеваний. Вследствие высокой вероятности положительного исхода, которой характеризуется данное заболевание, этих больных необходимо выявлять и консультировать, поскольку они могут передавать генетическую предрасположенность к раку потомкам. В последнее время двусторонний характер и раннее проявление заболевания относили к факторам риска в отношении наличия генетических мутаций *WT1*. Авторы обследовали на предмет мутации гена *WT1* 20 больных ОВ, у которых не наблюдалось генетических аномалий и заболевания которых были выявлены до возраста 2 лет и/или носили двусторонний характер. Анализ ДНК блоком-методом выявил гомозиготный ген либо внутригенную делецию на уровне опухоли в трех случаях. Однако ни одно изменение не было обнаружено на уровне гамет. Кроме того, выявлены мутации в кодирующих экзонах и фланкирующих последовательностях в оставшихся 17 случаях. Эти результаты предполагают, что ранний возраст обнаружения и двусторонний характер сами по себе не являются надежными показателями, свидетельствующими об изменениях гена *WT1* на уровне гамет у больных ОВ без сопутствующих аномалий.

Наряду с типичными для БНБ генетическими синдромами (гемигипертрофия, Беквита — Видемана, Дениса — Драша и WAGR), у больных могут регистрироваться редкие синдромы, сопровождающие двустороннюю ОВ.

J. Hu и соавт. [25] приводят наблюдение девочки, у которой вскоре после рождения выявлен синдром Shprintzen — Goldbery, с макросомией, длинными пальцами кистей и стоп, краниостенозом и БНБ, обнаруженной в возрасте 4 лет. Цитогенетический анализ периферической крови выявил новый ген-маркер хромосомы. Этот

стабильный ген-маркер хромосомы присутствовал в 19 из 20 лимфоцитах, так же как и в клетках 40 изученных опухолей. Классические молекулярные и цитогенетические изучения выявили, что ген-маркер происходит из инвертированной удвоенной хромосомы 15q23.5 и содержит нецентромеры. Присутствие этого гена-маркера хромосомы у нашего пациента — результат тетрасомии 15 q23.5. Обсуждается связь между ее генотипом и фенотипом в генах *IGF1R* и *FES*, картированных в анеусомических сегментах.

R. Druot и соавт. [26] сообщают о ребенке с гипоплазией верхней челюсти, экзофтальмом, кератодермией подошвы и ладоней, дистрофией ногтей, пигментными поражениями кожи рук и ног и БНБ. Девочка рождена с двусторонним анкилоблефароном. Мать и бабушка (со стороны матери) имели первичные эктодермальные дефекты. При исследовании биоптатов кожи пациентки и ее матери иммуногистохимическим методом выявлены клетки, экспрессирующие p63. Кариотип пациентки и ее матери и изучение методом FISH лимфоцитов и опухолевых клеток ребенка демонстрировали мозаицизм и 11p15,5 делецию. Эти изменения отражают связь между семейным анкилоблефароном, эктодермальными дефектами и заячьей губой, а также семейной ретикулярной пигментацией кожи. В последующем у таких пациентов развивается ОВ.

Стадирование

Для выработки стратегии и тактики противоопухолевой терапии необходимо правильно оценить степень распространенности опухолевого процесса, определить взаимоотношения между первичной опухолью и окружающими органами и тканями, наличие регионарных и отдаленных метастазов. Речь идет об адекватном стадировании заболевания. При моностеральной НБ в настоящее время предложены и используются различные клинические и патогистологические классификации. Практически во всех существующих классификациях БНБ относят к IV или V стадиям заболевания.

В международной классификации по системе TNM/pTNM (1987; 4-е издание, пересмотр 1992 г., с TNM добавлениями 1993 г.) и рекомендациях Международного союза онкопедиатров (SIOP), одобренных Международным противораковым союзом и национальным Комитетом TNM, включая Американский противораковый союз (AJCC), БНБ определяются категорией T как T4, а в группировке по стадиям отнесены к клинической стадии IVb.

В классификации Национального комитета по изучению нефробластомы (NWTB) БНБ отнесены к V стадии болезни [27].

Следует сказать, что для выбора тактики лечения, в особенности хирургического, чрезвычайно важна детализация объема поражения почек.

В 1979 г. сотрудниками отделения детской онкологии ВОИЦ АМН СССР была предложена рабочая классификация различных вариантов БНБ, отнесенной к V стадии, учитывающая различную степень поражения каждой почки:

Va — поражение одного из полюсов обеих почек;

Vб — поражение одной почки с вовлечением (тотальным или субтотальным) в опухолевый процесс ворот и одного из полюсов второй почки;

Vв — поражение обеих почек с вовлечением (тотальным или субтотальным) в процесс ворот [28].

Предложенная рабочая схема не потеряла своей актуальности и сегодня.

К сожалению, в настоящее время нет единого представления о стадировании не только БНБ, но и большинства опухолей детского возраста. Между тем адекватное определение распространенности опухолевого процесса позволяет решить вопросы выбора стратегии и тактики противоопухолевого лечения. Кроме того, единое представление о стадиях болезни дает возможность врачам, работающим в разных клиниках и странах, объективно сравнивать результаты терапии больных. В этой связи представляет интерес публикация С. Kullendorff и соавт. [7], посвященная национальной переоценке стадирования ОВ.

Ретроспективный анализ наблюдений 153 больных с ОВ, лечившихся в Швеции в период 1982—1990 гг., показал, что из 122 больных у 58 опухоль была отнесена к I стадии, у 17 — к II, у 21 — к III, у 15 — к IV и у 11 — к V стадии. После переоценки гистологических данных в I стадии были 55 опухолей, II — 19, III — 22, IV — 15 и в V — 11. Стадия опухоли оказалась завышенной или заниженной у 12 больных. Чаще всего неправильно оценивалась I стадия. У 16 больных гистология опухоли была прогностически неблагоприятной, но это не повлияло на стадию. Основной причиной неправильной оценки стадии послужила предоперационная биопсия толстой иглой. При этом капсула почки после пункции уже не была интактной [7].

Диагностика

Диагностика БНБ должна быть комплексной и включать помимо рутинных исследований все современные методы визуализирующей диагностики.

A. Naubek и E. Lundorf [29] при обследовании больных с подозрением на злокачественное поражение почек проводили внутривенную урографию, эхографию, аспирационную биопсию. Компьютерная томография (КТ) применялась только в тех случаях, когда возникали трудности в постановке диагноза после проведенных исследований.

С.А. Шарудилов и соавт. [30] проанализировали результаты обследования 77 больных НБ, находившихся на лечении в НИИ онкологии. Во всех случаях диагноз был верифицирован гистологически. Характерным для ОВ оказалось наличие солидного образования в почке, имеющего в основном гипеохогенную структуру (96,1%). У 32 (41,6%) больных в опухоли имелись анэхогенные, а у 3 (3,9%) — гиперэхогенные участки. Форма новообразования была правильной в 89,6% случаев, с четкими контурами (72,7%). При размерах первичного очага от 2 до 15 см эхография (ЭГ) во всех случаях позволила диагностировать поражение почки. В четырех случаях при размерах образования более 15 см определить место возникновения опухоли не представлялось возможным и потребовалось прове-

дение компьютерной томографии (КТ). Внутривенная урография выполнена 59 (76,7%) больным. Сравнительный анализ показал, что диагностические возможности ЭГ достоверно выше ($p < 0,001$). 22 детям произведена прицельная тонкоигольная пункционная биопсия под контролем ЭГ. Данное исследование особенно показано при опухолях менее 5 см и превышающих 15 см в диаметре, имеющих большое количество участков распада. По результатам ЭГ в 56 (72,7%) наблюдениях отмечался хороший и удовлетворительный эффект от проводимой терапии. В 21 (27,3%) случае при эхографическом заключении о неудовлетворительном эффекте лечения проводилась коррекция терапии. ЭГ рекомендована в качестве первого и основного метода диагностики и наблюдения при НБ у детей.

Анализ методов диагностики позволяет некоторым авторам считать ЭГ оптимальным методом скрининга, КТ — средством уточняющей диагностики. Назначение ангиографии (АГ) показано для оценки операбельности опухоли. Однако в случаях выполнения органосохраняющего лечения АГ отводится особая роль, которую трудно переоценить. Планирование органосохраняющей операции без проведения АГ (общей абдоминальной аортографии, селективной АГ почек) невозможно.

Диагностическая АГ сохраняет свои позиции в уточнении особенностей васкуляризации и анатомии кровоснабжающих сосудов, что имеет большое значение при планировании операции [31].

Все большее значение сегодня приобретает метод магнитно-резонансной томографии (МРТ), который отличают высокая информативность и отсутствие лучевой нагрузки для пациента.

Современные возможности МРТ позволяют визуализировать объемные образования диаметром до 1 см. Применение контрастных средств и дополнительных методов, в частности подавления сигнала от жировой ткани, позволяет выявлять новообразования диаметром менее 1 см и способствует более отчетливой дифференциации почечных и околопочечных структур. МРТ более точна по сравнению с рентгеновской КТ в распознавании злокачественных и доброкачественных опухолей [32].

МРТ играет уникальную роль в диагностике новообразований брюшной полости у детей, считает F. Hoffer [33]. Данное исследование может конкурировать с позитронно-эмиссионной томографией. МРТ дает возможность определить резектабельность опухолей печени с использованием MRI и MRA; оценить распространенность нейробластомы в костном мозге, лимфатических узлах, печени, позвоночном канале; чувствительность двусторонней ОБ и нефробластоматоза (ответ на лечение); выявить тазовые опухоли с сагиттальными срезами и опухоли брюшной полости при контрастировании.

По мнению M. Molino и V. Novara [34], в диагностике и определении стадии ОБ основную роль играют сегодня визуализирующие методы исследования. В предварительной фазе диагностики следует начинать с ЭГ живота; при подо-

зрении на ОБ следующим шагом должны быть рентгенография грудной клетки и КТ живота и грудной клетки, что в 90% случаев дает точный диагноз. При сомнении в происхождении опухоли или ее распространенности и отношении к соседним органам может помочь МРТ или венокавография. В послеоперационном наблюдении за больными для своевременного выявления рецидива или метастазов рекомендуются контрольная КТ ложа опухоли, противоположной почки, печени и рентгенография органов грудной клетки через 6 нед, 3 мес и далее каждые 6 мес первые 2 года.

D. Scott и соавт. [35] обследовали 23 ребенка с абдоминальными опухолями: у 9 диагностирована ОБ, у 12 — нейробластома, у 1 — мезобластическая нефрома и у 1 — ксантогранулематозный пиелонефрит. Всем пациентам выполнили обзорную рентгенографию и ультразвуковое исследование живота, а больным ОБ также и КТ, а двум из них — МРТ. Выделительную урографию не применяли. В большинстве случаев диагноз был уже ясен на основании данных ЭГ и рентгенографии грудной клетки. По мнению авторов, КТ лучше демонстрирует смещение соседних органов и крупных сосудов и их вовлечение в опухолевый процесс. Следует помнить, что у детей до 1 года картину, идентичную НБ, может дать и мезобластическая нефрома.

Методами, позволяющими с высокой точностью определить функциональное состояние мочевыделительной системы в различные сроки и на разных этапах лечебного процесса, являются радионуклидные исследования. Они чувствительны при выявлении специфических признаков воспалительных явлений и сосудистых аномалий мочевыделительной системы, в том числе и спаечного процесса после лучевой терапии и/или оперативных вмешательств, особенно в малом тазу. Функциональные радионуклидные методики позволяют оценить характер и силу влияния этих факторов на интра- и постренальную уродинамику, осуществлять количественный контроль за последующими более долговременными переменами в почечной паренхиме [36].

В настоящее время нет единого мнения о необходимости выполнения дооперационного морфологического анализа. В НИИ ДОГ провели исследование у больных БНБ для подтверждения морфологического диагноза. До начала специального лечения детям выполнялась аспирационная пункция тонкой иглой с последующим исследованием полученного материала. Исследование проводили под контролем ультразвукового и компьютерного томографа. На основании полученных результатов противопоставлениями к аспирационной пункции являются: опухоли небольших размеров, расположенные на переднемедиальной поверхности почки, когда высока опасность повреждения стенки сосудов почки; возможность повреждения расположенных соседних полых и паренхиматозных органов; преимущественно кистозный тип строения опухоли. Цитологический анализ материала является высокоинформативным методом диагностики и позволяет в большинстве случаев сформулировать правильный морфологический диагноз НБ до начала специального лечения [2].

С.А. Шарудилов и соавт. [37] обследовали 130 больных в возрасте 6 мес — 11 лет в течение 1985—1994 гг. с помощью диагностической пункции тонкой иглой. Результаты исследования показали, что в распознавании опухолей забрюшинного пространства существенная роль может принадлежать контролю пункции с помощью ЭГ. Это обусловлено затруднениями при цитологическом исследовании аспирата, полученного обычным способом, в связи с наличием участков некроза опухолей, в частности опухолей почек.

Лечение

В настоящее время в педиатрической онкологии не существует единого представления о лечении БНБ. Одна из основных причин — небольшое число наблюдений у авторов в связи с редкостью данного заболевания. Существуют различные подходы к хирургическому лечению БНБ, в частности этапности выполнения операций. Дискутируются вопросы нео- и адьювантной химиотерапии, не определена роль лучевой терапии в лечении билатеральной ОВ.

В.И. Ковалев и соавт. [38] при БНБ у детей рекомендуют: разделить оперативное вмешательство на два этапа; проводить послеоперационную полихимиотерапию. На первом этапе люмбалным доступом производится резекция почки с опухолью, на втором выполняется трансперитонеальная уретеронефрэктомия.

При проведении хирургического вмешательства у больных НБ и, в особенности, БНБ, Т.А. Шароев и Л.А. Дурнов [2] рекомендуют исключительно трансперитонеальный доступ, отдавая предпочтение срединной лапаротомии. Преимуществом трансперитонеального доступа является возможность тщательной операционной ревизии органов брюшной полости и забрюшинного пространства. При срединной лапаротомии хирург имеет возможность оценить состояние обеих почек.

М. Gruner и соавт. [39] сообщают о собственном опыте органосохраняющего хирургического лечения при НБ у детей. Из 83 больных ОВ десяти консервативное хирургическое вмешательство проводилось из-за опасности развития хронической почечной недостаточности. Из этого числа больных шести изначально был поставлен диагноз БНБ, у одного ребенка диагностировали нефробластоматоз, 1 пациент был прооперирован с неправильным диагнозом. При установлении диагноза БНБ авторы рекомендуют 2-этапное хирургическое лечение со срочным гистологическим (операционным) контролем. Хирургическое вмешательство сначала выполняется на менее пораженной почке. Возможность и объем второй операции будут зависеть от результатов проведенного обследования. В органосохраняющей хирургии локализация новообразования является более важным условием успешного выполнения операции, чем размер опухоли. Сохранение даже небольшого количества почечной ткани не является противопоказанием для выполнения консервативной операции. Противопоказаниями для органосохраняющего хирургического лечения являются: тромбоз почечной вены; центральная (относительно структурных элементов почки) локализация опухоли; хрупкость

капсулы опухоли (опасность разрыва слишком тонкой капсулы во время манипуляции с последующим опухолевым обсеменением операционного поля). Из 13 выполненных органосохраняющих операций при НБ в одном наблюдении неудача была связана с имеющимся тромбозом почечной вены. 10 детей живы после операции в сроки от 9 мес до 8 лет. Прогрессирования опухоли не наблюдали. Авторы приходят к заключению, что при химиотерапевтической поддержке резекция опухоли в пределах здоровой ткани почки с сохранением органа возможна при строго определенных условиях.

В процессе выполнения операции по поводу НБ некоторые авторы рекомендуют независимо от результатов выполненного дооперационного обследования, которые могут свидетельствовать об отсутствии поражения в контралатеральной почке, осматривать второй орган на предмет наличия невыявленных небольших опухолей.

М. Ritchey и соавт. [40] считают, что во время нефрэктомии по поводу ОВ следует проводить тщательное обследование второй почки с целью обнаружения скрытых очагов НБ, пропущенных в ходе предоперационного обследования. Авторы опубликовали обзор Национальной группы исследования ОВ (NWTS), посвященный двусторонней ОВ. Оценивали частоту наступления и развития невыявленных поражений почек. В NWTS-4 были включены 3335 пациентов с августа 1986 г. по сентябрь 1994 г., в том числе 188 (5,6%) больных двусторонней ОВ. Анализировали записи, сделанные в ходе операций, доклады о выявлении патологии и исследованиях. В 11 случаях одновременная двусторонняя ОВ была обнаружена в ходе хирургического вмешательства, что составило 5,9% случаев двустороннего поражения почек, но только 0,3% всех случаев, рассмотренных в ходе NWTS-4. КТ использовалась у всех пациентов. Для лечения пропущенных поражений применялось вылушивание в двух случаях, биопсия — в шести и безоперационное лечение — в одном случае. Ни один пациент не подвергался облучению. Послеоперационный курс химиотерапии включал доксорубин, дактиномицин, винкристин у шести детей, дактиномицин и винкристин — у трех. Повторное обследование проводилось в среднем через 9 лет. Ни в одном случае в почке, где были выявлены пропущенные нарушения, рецидивов заболевания не было. Все 9 пациентов были живы и не больны при последнем обследовании. Авторы приходят к выводу, что регулярное обследование второй почки позволяет выявить скрытые опухоли, не выявленные в ходе предоперационного обследования. Отсутствие обязательного обследования с большой вероятностью не повлияет на течение и лечение обнаруженных при новом обследовании опухолевых очагов при условии использования КТ или МРТ. Результаты лечения БНБ у этих пациентов были хорошими.

Мнение об интенсивности программ химиотерапии при БНБ различны.

Так, D. Misra и соавт. [8] приводят собственные результаты лечения 7 детей, больных БНБ. Первые двое пациентов поступили в терминальной стадии заболевания и умерли. Из оставшихся пяти трое выжили после лечения. Один па-

циент затем умер от метастатического поражения печени, тогда как первоначально у него была III стадия заболевания, но он нерегулярно получал химиотерапию по протоколу. Знаменательно, что один из выживших был пролечен строго после развития метастазов в позвоночник, рецидивирующих перитонеальных и двусторонних легочных метастазов. Часть успеха была обусловлена режимами химиотерапии, включающими цисплатин, ифосфамид, вепезид. Цитометрический анализ ДНК обнаружил плоидность только у трех пациентов из пяти (две опухоли были анеуплоидными и одна — диплоидной). Успешное лечение БНБ возможно путем применения почечной щадящей хирургии и эффективной химиотерапии. Использование «спасающих» режимов химиотерапии и излечение плоидности ДНК высокоэффективно.

Важнейшим компонентом лечения БНБ является органосохраняющая (консервативная, нефронсберегающая) хирургия.

К. Hanash [41] убежден, что с появлением более консервативной тактики агрессивное хирургическое лечение уходит в прошлое. Двух- или трехкомпонентная схема химиотерапии в сочетании с консервативной хирургической тактикой, сохраняющей почечную паренхиму, принята на вооружение при ОВ, имеющих благоприятную гистологическую форму. Более агрессивное органосохраняющее лечение остается резервом при неблагоприятном гистологическом варианте опухоли. Аспирационная тонкоигольная биопсия с приготовлением как мазков, так и блоков гистологических препаратов в комбинации с возможностями световой и электронной микроскопии — все это в комплексе представляет собой прекрасный диагностический инструмент. В определении благоприятной и неблагоприятной гистологической формы с последующей выработкой тактики лечения есть определенный предел объективности. При планировании лечения необходим комплексный подход, учитывающий клиническое течение заболевания и морфологические факторы. Объединение усилий многих специалистов, без сомнения, является краеугольным камнем успешного лечения данного типа опухоли.

К. Рауа и соавт. [42], располагая семью собственными наблюдениями, определяют хирургический аспект при БНБ следующим образом: выполняется экономная резекция нескольких опухолей как частичная нефрэктомия или энуклеация опухоли, в то время как поддержание (сохранение) достаточной почечной функции — главная хирургическая проблема. Эффективная предоперационная химиотерапия имеет большое значение.

С 1980 г. лучшие центры из Британской королевской группы исследователей детской онкологии практикуют консервативную хирургическую тактику с первичной биопсией и последующим применением химиотерапии и частичной резекции почки. R. Kumar и соавт. [43] ретроспективно проанализировали 71 случай БНБ у детей, лечившихся в период с 1980 по 1995 г. в 17 центрах вышеописанной ассоциации. В 57 случаях выполнено консервативное хирургическое лечение с применением первичной биопсии и последующей

химиотерапии с иссечением опухоли, а в 13 случаях химиотерапией сопровождалась только первичная операция. Средний срок наблюдения составил 6 лет (от 1 до 15 лет). Оценивали процентное соотношение почечной ткани, вовлеченной в злокачественный процесс, и интактной, а также ренальную функцию на момент последнего наблюдения. Ретроспективно можно утверждать, что тенденция к лучшим результатам лечения отмечена в группе консервативного лечения. БНБ с неблагоприятной гистологией ассоциирована с худшим прогнозом. Авторы делают вывод, что консервативное хирургическое лечение больных с благоприятной гистологией может увеличить количество сохраненной почечной паренхимы, а следовательно, улучшить функцию сохраненного органа без ущерба для прогноза выживаемости.

В процессе лечения, в особенности после нефрэктомии и/или резекции больших объемов паренхимы обеих почек, проведение химиотерапии сопряжено с высоким риском осложнений, в том числе развития почечной недостаточности.

Для снижения нефротоксичности во время химиотерапии E. Drozynska и соавт. [44] применяли этиол у пациентов с ослабленной почечной функцией. Нефротоксичность наблюдали у трех детей, режимы химиотерапии у которых включали аналоги цисплатина. Первичное лечение явилось причиной нефрологических осложнений, таких как синдром Фанкони и снижение гломерулярной фильтрации (66 мл/мин). В этих трех случаях этиол был использован каждый раз до назначения препаратов платины. Переносимость и эффективность этого протектора были очень хорошими.

Для лечения БНБ некоторые авторы применяют метод эмболизации опухолевых сосудов почки.

В. Zurancic и соавт. [45] лечили 33 больных (17 мальчиков) в возрасте от 2 до 16 лет (в среднем 3,7 года). У 3 больных опухоли были двусторонними. Для уменьшения васкуляризации опухоли всем больным за 2 дня до операции проводили эмболизацию почечной артерии геласпеном, марбагеланом или фиброспуном. Операцию выполняли широким поперечным доступом в верхней части живота для облегчения ревизии забрюшинного пространства и обеих почек. Вместе с почкой удаляли визуально измененные лимфатические узлы. Благодаря предварительной эмболизации операция протекала почти бескровно и опухоли легко выделялись. Живы 24 (72,7%) больных, 9 умерли от метастазов, из них двое с двусторонними опухолями.

Данные о трансплантации почек при БНБ у детей малочисленны и разноречивы и потому не представлены в данном обзоре.

Таким образом, БНБ — редкое заболевание детского возраста, регистрирующееся в 4—8% всех случаев ОВ у детей. Последние тенденции в лечении БНБ заключаются в увеличении роли консервативной хирургии, нео- и адьювантной химиотерапии. Между тем проблема еще далека от разрешения. Существует необходимость в проведении целенаправленных исследований с анализом большого клинического материала.

Литература

1. Дурнов Л.А., Шароев Т.А. Общие сведения об опухолях у детей. В кн.: Рабдомиосаркома у детей. Оренбург, Южный Урал; 1997. с. 15.
2. Шароев Т.А., Дурнов Л.А. Нефробластома. В кн.: Руководство по детской онкологии. Под ред. акад. Л.А. Дурнова. М., Миклош; 2003. с. 338—60.
3. Arozanski W., Sawicz-Birkowska K., Pietras W. et al. Extrarenal Wilms tumour. *Eur J Pediatr Surg* 2005;15(1):53—5.
4. Lopez Alvarez-Buhilla P., Torres Piedra C., Idigoras Ayasuy G. et al. [Simultaneous bilateral Wilms tumor]. *An Esp Pediatr* 1989;30(4):293—5.
5. Mambie Melendez M., Guibelalde Del Castillo M., Nieto Del Rincon N. et al. [Metachronous bilateral Wilms' tumor]. *An Esp Pediatr* 2002;56(3):247—50.
6. Nawaz A., Mpopfu C., Shawis R. et al. Synchronous bilateral Wilms' tumor. *Pediatr Surg Int* 1999;159(1):42—5.
7. Kullendorff C.M., Wiebe T., Hayder S. National reevaluation of staging in Wilms tumor. *Eur J Pediatr Surg* 1996;6(1):23—4.
8. Misra D., Gupta D.K., Bajpai M. et al. Bilateral Wilms tumor: an eleven year experience. *Indian J Cancer* 1998;35(1):42—6.
9. Cooper C.S., Jaffe W.I., Huff D.S. et al. The role of renal salvage procedures for bilateral Wilms tumor: a 15-year review. *J Urol* 2000;163(1):265—8.
10. Gow K.W., Murphy J.J. Cytogenetic and histologic findings in Wilms' tumor. *J Pediatr Surg* 2002; 37(6):823—7.
11. Kubiak R., Gundeti M., Duffi P.G. et al. Renal function and outcome following salvage surgery for bilateral Wilms' tumor. *J Pediatr Surg* 2004;39(11):1667—72.
12. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. С.-Пб., ООО «РАРИТЕТ-М»; 1999. с. 127.
13. Tomlinson G.S., Cole C.H., Smith N.M. Bilateral Wilms' tumor: a clinicopathologic review. *Pathology* 1999;31:12—6.
14. Perlman E.J., Faria P., Soares A. et al. Hyperplastic perilobar nephroblastomatosis: Long-term survival of 52 patient. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(2):203—21.
15. Дурнов Л.А. Нефробластома. В кн.: Злокачественные опухоли у детей раннего возраста. М., Медицина; 1984. с. 141.
16. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.Л. Детская онкология. М., Медицина; 2002. с. 312.
17. Поттер Э. Патологическая анатомия плодов, новорожденных и детей раннего возраста. М., Медицина; 1971.
18. Васильева Н.Н. Опухоли почек и мочевыводящих путей. В кн.: Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Под ред. акад. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. М., Медицина. 1982. с. 198.
19. Соловьев Ю.Н. Патологическая анатомия опухолей детского возраста. В кн.: Руководство по детской онкологии. Под ред. акад. Л.А. Дурнова. М., Миклош; 2003. с. 54.
20. Гистологическая классификация опухолей почек. Международная гистологическая классификация опухолей. №25. Женева, ВОЗ; 1984. с. 24—5.
21. Garcia Penalver C., Lopez Vazquez F., Gomez Fraile A., Aransay Bramtot A. Nephroblastomatosis: which therapeutic approach should be used? Report of 2 cases. *Actas Urol Esp* 2003; 27(10): 809—13.
22. Gunther P., Troger J., Graf N. et al. MR volumetric analysis of the course of nephroblastomatosis under chemotherapy in childhood. *Pediatr Radiol* 2004; 34(8):660—4. *Epub. Apr. 22, 2004.*
23. Peres E.M., Savasan S., Cushing B. et al. Chromosome analyses of 16 cases of Wilms tumor: different pattern in unfavorable histology. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;148(1):66—70.
24. Perotti D., Mondini P., Terenzi M. et al. WT1 gene analysis in sporadic early-onset and bilateral wilms tumor patients without associated abnormalities. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(4):197—201.
25. Hu J., McPherson E., Surti U. et al. Tetrasomy 15q25.3 --> qter resulting from an anaphoid supernumerary marker chromosome in a patient with multiple anomalies and bilateral Wilms tumors. *Am J Med Genet* 2002;113(1):82—8.
26. Drut R., Pollono D., Drut R.M. Bilateral nephroblastoma in familial Hay-Wells syndrome associated with familial reticulate pigmentation of the skin. *Am J Med Genet* 2002; 110(2):164—9.
27. Мавричев А.С., Красный С.А., Поляков С.Л. и др. Опухоли почки у детей. В кн.: Онкоурология. Минск, Бел.ЦНМИ; 2001. с. 89—90.
28. Шанидзе Г.С. Двусторонние нефробластомы у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1979. с. 10.
29. Haubek A., Lundorf E., Lauridsen K.N. Diagnostic strategy in renal mass lesions. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991;137: 35—9.
30. Шарудилов С.А., Семенов И.И., Пунанов Ю.А. Эхография в диагностике и оценке эффективности лечения опухоли Вильмса. Ультразвук диагн 1996;(3):69.
31. Roy C., Tuclimann C., Morel M. et al. Is there still a place for angiography in the management of renal mass lesion? *Eur Radiol* 1999;9(2):329—35.
32. Шария М.А. Магнитно-резонансная томография при объемных образованиях почек. Мед визуализация 1998;(3):12—8.
33. Hoffer FA. Magnetic resonance imaging of abdominal masses in the pediatric patient. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26(4):212—23.
34. Molino M., Novara V. Integrated imaging Wilms' tumor of childhood. *Acta Pediatr Mediterr* 1998;14(5):21—5.
35. Scott D.J., Wallace W.H.B., Hendry G.M.A. With advances in medical imaging can the radiologist reliably diagnose Wilms' tumours? *Clin Radiol* 1999;54(5):321—7.
36. Аверинова С.Г., Кашкадаева А.В., Дмитриева Г.Д. и др. Нефроурологический мониторинг в системе «ДиаС» при нефробластоме на основе совершенствования методологии радионуклидных исследований. *Детск онкол* 1996;(1—2):24—8.
37. Шарудилов С.А., Гафтон Г.И., Семенов И.И. и др. Использование тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем эхографии у детей с опухолями забрюшинного пространства. Впервые в медицине 1995;(1):72—3.
38. Ковалев В.И., Стрыков В.А., Старостин А.Ю. и др. Лечение двусторонней нефробластомы у детей. Мат. научно-практической конференции, посвященной 10-летию Республиканской детской клинической больницы. М.; 1995. с. 124—5.
39. Gruner M., Chaouachi B., Bitker M., Boccon Gibbod L. The place of conservative surgery in the treatment of nephroblastomas. *J Urol (Paris)* 1982;88(4):223—9.
40. Ritchey M.L., Shamberger R.C., Hamilton T. et al. Fate of bilateral renal lesions missed on preoperative imaging: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Urol* 2005;174(4 Pt 2):1519—21; discussion 1521.
41. Hanash K.A. Recent advances in the surgical treatment of bilateral Wilms' tumor. *Prog Clin Biol Res* 1998;303: 635—52.
42. Paya K., Horcher E., Lawrenz K. et al. Bilateral Wilms' tumor — surgical aspects. *Eur J Pediatr Surg* 2001;11(2):99—104.
43. Kumar R., Fitzgerald R., Breatnach F. Conservative surgical management of bilateral Wilms tumor: result of the United Kingdom Children's Cancer Study Grup. *J Urol* 1998;160:1450—3.
44. Drozynska E., Stefanowicz J., Polczynska K. et al. [Application of Ethiol during chemotherapy in patients with impaired kidney function. Description of three cases] *Med Wieku Rozwoj* 2001; 5(3 Suppl 1):7—13.
45. Zupancic B., Bradie I., Batinica S. Our 10-year experience with embolized Wilms' tumor. *Eur J Pediatr Surg* 1995;5(2):88—91.