

НЕФРОБЛАСТОМА – ТЕСТ-ОБЪЕКТ ДЕТСКОЙ ОПУХОЛИ

Л.А. Дурнов, Т.А. Шароев, В.И. Лебедев, Б.М. Козлова

Нефробластома – одна из наиболее часто встречающихся злокачественных эмбриональных опухолей у детей. Известно 53 синонима данного вида новообразования, но наиболее принятыми названиями являются «нефробластома» и «опухоль Вилмса».

С точки зрения эмбриогенеза нефробластома представляет собой солидную злокачественную опухоль, состоящую из производных нефрогенной ткани на разной степени дифференцировки. Большинство исследователей считают, что опухоль возникает из аномально пролиферирующей метанефрогенной бластомы [2].

В структуре злокачественных опухолей у детей нефробластома занимает 4-е место, уступая гемобластомам (40%), новообразованиям ЦНС (15%) и саркомам мягких тканей (8%) [1]. Частота её составляет от 0,4 до 1 на 10 тыс. живорожденных детей [2, 5]. Чаще всего нефробластома встречается у детей в возрасте от 2 до 5 лет, редко у новорожденных. Как казус встречаются описания нефробластомы у взрослых.

В отличие от большинства «взрослых раков» сопутствующие факторы риска не имеют решающего значения в развитии данного заболевания. Короткий период, во время которого все индуцирующие факторы приводят к развитию и манифестации нефробластомы, и ассоциация данной неоплазмы с определенной аномалией формируют основу для понимания процессов, индуцирующих злокачественные опухоли почек у детей.

Данный багаж знаний используется сегодня как ценная модель (тест-объект) в изучении этиологии других типов злокачественных новообразований.

В свете классической модели наследования рака, предложенной А. Knudson в 1971 г., нефробластома является одним из лучших примеров, подтверждающих двухступенчатую гипотезу канцерогенеза [16]. Согласно этой модели начальные изменения (первая мутация в гене) происходят в половой клетке, которая наследуется из поколения в поколение. Все клетки организма несут эту мутацию. Мутация альтернативного гена в гомологичной хромосоме уже соматической клетки ткани мишени-носителя (вторая ступень) обеспечивает переход гена из гетерозиготного в гомозиготное состояние. Данное положение является важной причиной злокачественной

трансформации клетки. В неизменном состоянии действие этих генов предотвращает развитие опухоли, поэтому они были названы «генами-супрессорами» опухоли [8]. Общепринято, что потеря гетерозиготности, т.е. переход в гомозиготное состояние, приводит к полной активации тканеспецифичного опухолевого гена-супрессора, что является началом инициации злокачественного процесса (малигнизации клетки). При спорадических, наследственных формах нефробластомы обе мутации происходят только в соматической клетке.

Опухоль Вилмса встречается как идеопатический тип, имеющий наследственную и ненаследственную природу, и как компонент наследственных синдромов. Наследственно детерминированный вариант опухоли Вилмса имеют примерно 1/3 детей (38%), в основном – это мутации, возникающие *de novo* [17]. Семейные случаи опухоли Вилмса встречаются довольно редко и составляют, по данным разных авторов, от 1 до 3% [3, 11].

Нефробластома обычно развивается у детей на фоне общего благополучия, т.е. в принципе у «здоровых» детей, однако в 10% случаев поражает индивидуумов с распознанными пороками развития [9, 10]. Фенотип, ассоциированный с опухолью Вилмса, можно охарактеризовать как синдром избыточного роста или же, напротив, синдром, не связанный с избыточным ростом. Синдром избыточного роста – результат чрезвычайного пренатального и постнатального соматического роста и выражается в макроглоссии, нефромегалии, гемигипертрофии. Два наиболее распространенных типа синдрома избыточного роста связаны с опухолью Вилмса: Беквита-Видемана (Beckwith-Wiedemann) и гемигипертрофии.

Изучение генетических синдромов представляет особый интерес для клиницистов, занимающихся онкопедиатрией, так как позволяет формировать «группы риска». Механизм канцерогенеза нефробластомы интенсивно изучался при нескольких наследственных синдромах, предрасполагающих к развитию этой опухоли: WAGR, Денис-Драш, Беквита-Видемана.

В небольшом проценте случаев у больных нефробластомой была обнаружена ассоциация с аниридией. Причем аниридия, в сочетании с опухолью Вилмса, как правило, полная и двусторонняя. Среди других симптомов, обнаруженных у

больных детей, были пороки развития мочеполовой системы, задержка психического развития, катаракта, микроцефалия и др. Позднее представленный симптомокомплекс получил название синдрома WAGR. Цитогенетические исследования показали, что эти больные часто имеют конституциональную делецию в коротком плече 11-й хромосомы, всегда включающую 11p13 [15, 19]. Было установлено, что делеция при этом синдроме представляет собой определенное число тесно сцепленных генов, включающих ген аниридии – Рах 6 и ген-супрессор опухоли Вилмса WT1. Интересным и теперь уже доказанным является тот факт, что мутация одного аллеля гена Рах приводит к аниридии, в то же время мутация одного аллеля гена-супрессора WT1 может приводить к дефектам мочеполовой системы [12, 18]. Малигнизация почечной ткани происходит в случае потери гетерозиготности по гену-супрессору WT1, что приводит к полной инактивации гена, т.е. потере его функции как фактора транскрипции, что также согласуется с моделью Knudson.

Особое значение для урологов, педиатров и детских онкологов имеет связь между нефробластомой и пороками развития мочеполовой системы, такими как гипоспадия, крипторхизм, сращение почек. Мочеполовые аномалии обнаруживались приблизительно у 4,5–7,5% пациентов с унилатеральной опухолью Вилмса и у 13,4% пациентов с билатеральной патологией [7].

Синдром Денис-Драш характеризуется интерсексуальным развитием половых органов, врожденной нефропатией и развитием нефробластомы. У лиц женского пола с синдромом Денис-Драш в большинстве случаев наружные половые органы нормальны, однако отмечаются аномалии внутренних половых органов. В настоящее время гену-супрессору WT1 отводят важную роль в формировании этого синдрома. Выявлена точковая мутация гена WT1 (экзон 8 и 9) [13]. Механизм канцерогенеза при данном синдроме также согласуется с моделью Knudson. Однако потеря гетерозиготности в хромосомном регионе 11p13 была обнаружена, по данным различных авторов, только в 30% опухолей, что указывает на более сложный механизм развития нефробластомы.

При изучении этиологии синдрома Беквита-Видемана, в клиническую картину которого входят пре- и постнатальная макросомия (т.е. масса новорожденного при рождении превышает 4000 г), макроглоссия, висцеромегалия, омфалоцеле, неонатальная гипогликемия, специфические изменения ушных раковин, часто встречается гемигипертрофия, гамартумы сердца, детские эмбриональные опухоли, в том числе и

опухоль Вилмса, были выявлены его спорадические и наследственные формы. Молекулярные исследования обнаружили в семейных и спорадических формах синдрома Беквита-Видемана потерю гетерозиготности в одном и том же новом, независимом от WT1 локусе хромосомы 11p15. Эти данные позволили предположить, что в этом регионе генома человека может быть ген-супрессор нефробластомы WT2 [14]. Специфические изменения, происходящие во время формирования мужских и женских гамет, в результате которых два гомологичных региона наследуются от одного и того же родителя, лежат в основе геномного импринтинга или геномной памяти. Основной молекулярно-генетический механизм не раскрыт. Полагают, что генетическая (мутация) и эпигенетическая (импринтинг) инактивации гена-супрессора опухоли являются функциональными эквивалентами [14]. Таким образом, импринтинг может быть новым, важным механизмом в процессе развития нефробластомы, с помощью которого, по-видимому, можно объяснить и клинический полиморфизм, и неполную пенетрантность синдрома. Однако изучение экспрессии WT1 гена в опухолевой ткани нефробластомы, который, как думали, является объектом импринтинга, основанного на избирательной потере материнского аллеля в опухолевой ткани, показало, что оба родительских аллеля WT1 гена одинаково активны.

В настоящее время доказательств, подтверждающих, что ген синдрома Беквита-Видемана и WT2 ген являются одним и тем же геном или тесно сцепленными генами, не получено, и специфическая мутация хромосомного региона 11p15 была обнаружена только в 15% случаев нефробластомы [11].

Опухоль Вилмса также может быть связана по своему происхождению и с другими генетическими синдромами: гемигипертрофией (при котором чаще встречаются билатеральные нефробластомы), Li-Fraumeni (для которого характерно аутосомно-доминантное наследование опухоли мозга, сарком мягких тканей, лимфом и эмбриональных опухолей), Нунан и Сильвера-Рассела (когда нефробластома может возникнуть на фоне врожденного поликистоза почек).

Наиболее разработанный опухолевый супрессор – ген p53 был рассмотрен в свете этиологии нефробластомы. В проведенных исследованиях данный ген мутировал менее чем в 10% случаев при опухоли Вилмса. Важным является то, что нефробластома с мутацией гена p53 является частью общего гистопатологического фенотипа. Большинство опухолей Вилмса с мутацией p53 представлены анаплазированными гистологиче-

скими формами. Следовательно, они имеют худший прогноз выживаемости, чем нефробластомы, которым свойственны прогностически благоприятные морфологические варианты [6].

Таким образом, у детей, больных нефробластомой, нередко встречаются врожденные пороки развития. Из них наиболее частыми являются аномалии развития мочеполового тракта, скелета и глаз. К настоящему времени молекулярно-генетический механизм, приводящий к развитию нефробластомы, до конца не раскрыт. Однако ясно, что этиологически и генетически эта опухоль гетерогенна, а 11-я хромосома является «горячей» точкой в её канцерогенезе. В совокупности указанные синдромы предрасполагают к возникновению большей части наследственно детерминированных нефробластом.

Обычно присутствие нефробластомы в виде объемной патологической массы, пальпируемой и/или визуализируемой в брюшной полости, является единственным серьезным проявлением заболевания у пациента. В противоположность раку почки у взрослых нефробластома может достигать больших размеров, существенно не влияя на самочувствие ребенка. Опухоль может также инфильтрировать органы и ткани забрюшинной и брюшной областей, а иногда вызвать клинику острого живота.

У 18% больных регистрируются боли различной интенсивности. Нередко боли являются первой причиной, заставляющей родителей ребенка обратиться к врачу. Микрогематурия регистрируется у четверти больных, а макрогематурия не чаще чем в 10% случаев. Такие симптомы, как варикоцеле, гепатомегалия, тромбозы нижней полой вены и камер сердца, инфильтрация венозных и артериальных стволов, наблюдаются достаточно редко (в 10% случаев). 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. К сожалению, точное определение стадии нефробластомы без применения операционного вмешательства остается до сих пор практически невыполнимой задачей. Применение для диагностики новейших высокоинформативных технологий (ультразвуковая, компьютерная и магнитно-резонансная томография, радионуклидные исследования, ангиография) не решает проблему полностью. Ниже представлен анализ основных с точки зрения информативности методов дооперационной диагностики нефробластомы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) в настоящий момент является методом выбора при наличии пальпируемого образования в животе пациента. Данный метод достаточно информативен, имеет широкий спектр определяемой патологии, рентабелен и редко требует медикаментозного обезболивания пациента. С помощью УЗИ можно дифференцировать внутрипочечное или экстрапочечное расположение опухоли, определить структуру новообразования (кистозную или солидную). Выполняя многоосевое УЗИ, можно оценить взаимоотношение опухоли и окружающих органов и тканей. Такие методы, как Duplex и Doppler, применяющиеся для исследования сосудов, дают представление о наличии тромбоза почечных вен или v. cava inferior.

Компьютерная томография (КТ) выполняется сегодня всем больным с подозрением на нефробластома и обеспечивает достаточный объем анатомической и функциональной информации. КТ с наличием или без дополнительного внутрисосудистого контрастирования позволяет выявить границу между опухолью и нормальной почечной тканью, взаимоотношения между новообразованием и лоханкой почки, вовлеченность регионарных лимфатических узлов в опухолевый процесс. Метод КТ позволяет визуализировать опухолевую инфильтрацию околопочечной клетчатки, окружающих тканей, сосудов почки, нижней полой вены и аорты. Важным достоинством КТ является возможность оценки состояния контрлатеральной почки.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет еще более высокие диагностические результаты с точки зрения информативности. Особо ценен метод при распознавании распространения нефробластомы в магистральные сосуды, визуализации тромбоза крупных венозных стволов.

К недостаткам КТ и МРТ следует отнести высокую стоимость исследования, необходимость перорального контрастирования кишечника, медикаментозного обезболивания маленьких пациентов.

Контрастному исследованию сосудов почки, аорты, нижней полой вены – ангиографии – в последнее время отводится меньшая роль в звене диагностических мероприятий при опухоли Вилмса. Действительно, высокая стоимость данного инвазивного метода исследования, необходимость тщательной подготовки пациента, которая приравнивается к хирургическому вмешательству, непереносимость седации больного исключают ангиографию из алгоритма обязательного обследования больного нефробластомой. Тем более что представленные выше методы диагностики дают

чаще всего достаточно информации на поставленные клиницистом вопросы.

Однако в случаях выполнения органосохраняющего лечения методу ангиографии отводится особая роль, значение которой трудно переоценить. Опыт органосохраняющего лечения при нефробластоме у детей, которым располагает НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (НИИ ДОГ), показывает, что планирование органосохраняющей хирургической операции без проведения ангиографии (общей абдоминальной аортографии и селективной ангиографии почки) по крайней мере легкомысленно. И даже совокупность методов УЗИ, КТ и МРТ не может заменить ангиографическое исследование в данной ситуации.

В настоящее время не существует единого мнения о необходимости выполнения дооперационного морфологического анализа при нефробластоме у детей.

Сторонники морфологического подтверждения нефробластомы до начала противоопухолевой терапии считают, что данный анализ в основном исключает вероятность ошибки диагностики, позволяя в большинстве случаев объективно оценить наличие и природу злокачественного процесса, биологическую агрессию опухоли, предупредить необоснованное применение цитостатической терапии. Кстати, последнее положение может явиться поводом для возникновения юридического прецедента. Работы, в которых показана невысокая диагностическая ценность метода цитологического анализа при пункции опухоли почки, свидетельствуют, скорее, о неумении выполнять данную манипуляцию.

В наших исследованиях мы получили высокие положительные диагностические результаты у тех больных, которым была произведена аспирационная пункция тонкой иглой (88,6%).

В то же время противники морфологического анализа при нефробластоме до выполнения хирургического вмешательства выдвигают в качестве главного аргумента факт повреждения капсулы опухоли, что приводит к изменению патогистологической стадии (перевод локализованного в диссеминированный опухолевый процесс), влияет на тактику терапии и прогноз заболевания. В качестве альтернативы обследования предлагается комплекс рентгенолабораторных, ультразвуковых и радионуклидных методов, совокупность которых позволяет сформулировать клинический диагноз болезни.

Мы провели исследование у больных билатеральной и моностеральной нефробластомой для подтверждения морфологического диагноза. До

начала специальной терапии детям выполнялась аспирационная пункция опухоли тонкой иглой, с последующим исследованием полученного материала. Исследование проводилось под контролем ультразвукового или компьютерного томографа. На основании полученных результатов мы считаем, что противопоказанием для выполнения аспирационной пункции являются:

- небольших размеров опухоли, расположенные на переднемедиальной поверхности почки, когда высока опасность повреждения стенки основных сосудов почки (а. и v. renales);
- возможность повреждения стенок соседних полых и паренхиматозных органов;
- преимущественно кистозный тип строения опухоли.

Цитологический анализ материала, полученного методом аспирационной пункции, является, по нашим данным, высокоинформативным методом диагностики и позволяет в большинстве случаев сформулировать правильный морфологический диагноз нефробластомы до начала противоопухолевого лечения.

Вопросу клинического стадирования нефробластомы следует уделять первостепенное внимание, так как именно стадия заболевания определяет план терапии у конкретного пациента, что, в свою очередь, скажется на прогнозе выживаемости.

В своей повседневной деятельности для стадирования нефробластомы мы применяем классификацию по системе TNM/pTNM (1987 г. 4-е изд., пересмотр 1992 г., с TNM добавлениями 1993 г.) с рекомендациями Международного союза онкопедиатров (SIOP), одобренными Международным противораковым союзом и Национальным комитетом TNM, включая Американский противораковый союз (AJCC). Однако в IV стадию заболевания по классификации TNM входят как больные с отдаленными метастазами (IVa), так и больные с билатеральной нефробластомой (IVб).

При разработке проблемы органосохраняющего лечения возникла необходимость разделения пациентов с IVб стадией (по системе TNM) на группы в зависимости от объема поражения почек. Именно этот фактор является одним из решающих при планировании тактики хирургического вмешательства и определении прогноза заболевания.

Мы считаем, что требованиям, удовлетворяющим запросы клиницистов, которые занимаются органосохраняющим лечением билатеральной нефробластомы, в наибольшей степени отвечает рабочая классификация двустороннего поражения почек, предложенная НИИ ДОГ.

В отделении детской онкологии НИИ ДОГ в 1979 г. было проведено исследование, одним из результатов которого стала предложенная рабочая классификация билатеральной нефробластомы у детей. Согласно этой классификации больные двусторонним поражением почек выделены в V стадию заболевания. Детализация V стадии принципиально важна при разработке стратегии и тактики лечения при двустороннем поражении почек и оценке его результатов.

На основании данных комплексного обследования была предложена следующая рабочая схема различных вариантов V стадии, учитывающая степень поражения каждой почки:

Va – поражение одного из полюсов обеих почек;

Vб – поражение одной почки с вовлечением ворот в опухолевый процесс (тотальное или субтотальное) и одного из полюсов второй почки;

Vв – поражение обеих почек с вовлечением в процесс ворот (тотальное или субтотальное) [4].

НИИ ДОГ располагает уникальным опытом лечения больных опухолью Вилмса, концентрированных в стенах одного лечебного учреждения. За период с 1966 по 2000 г. в клиниках НИИ ДОГ находилось на обследовании и лечении 1400 детей с морфологически подтвержденным диагнозом нефробластомы. Ретроспективный анализ данной группы пациентов показывает динамику развития онкопедиатрической науки в нашей стране, прогрессивный рост показателей выживаемости детей с данной патологией, что в принципе сопоставимо с достижениями ведущих мировых клиник.

Исторически можно выделить несколько основных этапов развития терапии опухоли Вилмса. 1-й этап включает период с 1966 по 1971 г. В это время больные нефробластомой подвергались, как правило, хирургическому лечению в сочетании с предоперационной и послеоперационной лучевой терапией. Травматичность оперативных вмешательств в этот период была выше, чем в последующие годы (большие размеры первичных новообразований, местная распространенность опухоли, тяжелое соматическое состояние пациентов до операции). Лучевая терапия (рентгенотерапия), проводимая до операции, недостаточно способствовала уменьшению размеров первичной опухоли, снижению инфильтрации окружающих новообразование тканей, одновременно вызывая спаечный и рубцовый процессы в брюшной и забрюшинной полостях. Послеоперационное облучение ложа удаленной опухоли и регионарных лимфатических узлов не снижало риска появления отдаленных метастазов.

В этот период послеоперационное лекарственное лечение представляло собой главным образом монокимиотерапию брунеомицином, рубомицином, АУ-7, хризомалином и дактиномицином. При появлении отдаленных метастазов назначались повторные курсы этими же препаратами.

2-й этап (1972–1976 гг.) можно назвать поисковым, так как наряду с лучевой терапией (рентгенотерапией) начала применяться полихимиотерапия в различных сочетаниях с другими методами лечения как до операции, так и в послеоперационном периоде. В различных сочетаниях применяются винкристин, дактиномицин, циклофосфан. В эти годы отмечено снижение расширенных оперативных вмешательств, что является одним из критериев эффективности предоперационной химиотерапии. Из 105 выполненных хирургических вмешательств расширенные операции проведены только у 10 детей (9,5%).

3-й этап – 1977–1981 гг. Всем больным стала проводиться предоперационная полихимиотерапия препаратами винкристин, дактиномицин, циклофосфан и адриабластин в различных сочетаниях. Это позволило значительно снизить число расширенных (комбинированных) операций, улучшить послеоперационное течение. Из 129 выполненных в то время нефрэктомий расширенные хирургические вмешательства проведены лишь у 7 пациентов (5,4%). В этот период начинает активно применяться адъювантная химиотерапия, которая проводится детям в течение двух лет. При отсутствии эффекта от химиотерапии в предоперационном периоде комбинацию химиопрепаратов переносили на послеоперационный период.

В качестве лучевой терапии применялась дистанционная гамма-терапия, которая назначалась в послеоперационном периоде всем больным при III и IV стадиях нефробластомы.

Важнейшим методом в комбинированном и комплексном лечении нефробластомы является оперативное вмешательство. Объем операции предполагает уретеронефрэктомия.

Исследования, проведенные в НИИ ДОГ, показали, что обязательным и единственно приемлемым оперативным подходом к почке при операции по поводу злокачественной опухоли является трансперитонеальный доступ.

Если в большинстве зарубежных клиник при выполнении нефрэктомии используется поперечный трансперитонеальный доступ, то в клинике НИИ ДОГ предпочтение отдается срединной продольной лапаротомии. Поперечный трансперитонеальный доступ применяется нами при опухолях небольших размеров. Преимуществом транспери-

тонеального доступа к почке является возможность выполнения тщательной операционной ревизии органов брюшной полости (печень, селезенка, кишечник и желудок, лимфатические узлы забрюшинного пространства). Причем при срединной лапаротомии хирург имеет возможность оценить состояние пораженной и контрлатеральной почки еще до вскрытия париетальной брюшины. При подозрении на билатеральное поражение почек показаны пристрастный осмотр, пальпация, а при необходимости и вскрытие брюшины в контрлатеральном канале.

Не останавливаясь на технике нефрэктомии при нефробластоме, которая хорошо известна, напомним, что после удаления почки с опухолью необходимо удалить и околопочечную клетчатку, которая может содержать микроскопические опухолевые элементы. Увеличенные забрюшинные парааортальные и паракавазные узлы при подозрении на метастатическое поражение непременно удаляются. В сомнительных случаях выполняется биопсия лимфоузлов.

Из 350 трансперитонеальных нефрэктомий, выполненных в период до 1981 г., в 14,3% случаев осуществлены расширенные (комбинированные) хирургические вмешательства. Только у трех детей (0,8%) опухоль была признана неоперабельной.

За этот период удалось добиться значительного улучшения отдаленных результатов терапии. Так, из 196 больных опухолью Вилмса, при II стадии заболевания, 2-летняя выживаемость составила 86,3% (против 36,3% в 1966–1971 гг. и 68,4% в 1972–1981 гг.).

Лечение нефробластомы сегодня находится в прямой зависимости от стадии заболевания и осуществляется согласно разработанным протоколам терапии. Ниже приводятся принципиальные схемы лечения локализованных (I и II) и распространенных (III и IV) стадий нефробластомы, применяющиеся в НИИ ДОГ.

При I и II стадиях нефробластомы на первом этапе лечения проводится неоадьювантная химиотерапия с использованием препаратов винкристина и дактиномицина. В случае отсутствия эффекта комбинация названных препаратов дополняется доксорубицином. Продолжительность предоперационной химиотерапии составляет соответственно 8 или 15 дней. Затем после контрольного обследования выполняется хирургический этап лечения.

При местнораспространенных и диссеминированных формах нефробластомы (III и IV стадии) стратегия терапии включает: неоадьювантную полихимиотерапию, оперативное вмешательство на почке, пораженной опухолью, в объеме

уретеронефрэктомии, послеоперационное дистанционное облучение ложа удаленной почки с опухолью с захватом лимфатических коллекторов на соответствующей стороне поражения и, разумеется, послеоперационную полихимиотерапию. Для проведения лучевого лечения в НИИ ДОГ используется линейный ускоритель. Дистанционная гамма-терапия в современных онкопедиатрических отделениях не применяется.

Новым компонентом хирургического этапа лечения стало послеоперационное стадирование, на которое мы обращаем особое внимание. Гистологический анализ всего удаленного операционного материала позволяет определить степень радикальности выполненного оперативного вмешательства, т.е. осуществить патогистологическое стадирование. Обнаружение микроскопических остатков опухоли может принципиально изменить дальнейшую тактику лечения ребенка. Онкологические отделения, в которых не производится послеоперационное стадирование, не могут осуществить адекватную противоопухолевую терапию у детей в послеоперационном периоде. Возможно, это обстоятельство является одним из главных, объясняющих более низкие отдаленные результаты лечения и больший процент рецидивов у больных опухолью Вилмса, регистрируемых в некоторых онкопедиатрических отделениях нашей страны.

При обнаружении метастатического поражения легких выполняется дистанционное облучение всего легкого, при необходимости – облучение метастатического участка узким пучком и цикловая химиотерапия. При наличии солитарных метастазов в легких, отсутствии эффекта от проведенного химиолучевого лечения может быть выполнено хирургическое вмешательство в объеме удаления метастатических очагов. Чаще всего объемом операции является клиновидная резекция легкого с метастазами в пределах здоровых тканей.

При возникновении рецидивов заболевания, которые мы наблюдаем главным образом у детей, лечившихся в других лечебных учреждениях, или в случаях, когда имеются метастазы, резистентные к стандартной химиотерапии, больным назначается высокодозная химиотерапия с трансплантацией костного мозга или периферическими стволовыми клетками. Такая терапия в НИИ ДОГ осуществляется в отделении высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, располагающего всем необходимым, для адекватного воздействия на опухоль, метастазы и оказания помощи больным при возникновении серьезных осложнений, связанных с проведением высокодозной химиотерапии.

Одним из приоритетных научных направлений НИИ ДОГ является органосохраняющее лечение при моно- и билатеральных нефробластомах у детей. До 1979 г. органосохраняющие хирургические вмешательства при билатеральном поражении почек выполнялись скорее по необходимости.

С 1980 г., благодаря развитию химиотерапии, систематизации методов лечения, улучшению диагностики на всех этапах обследования ребенка и, что важнее всего, повышению онкологической настороженности среди врачей неонкологических специальностей, появляется возможность выполнения планомерных исследований, направленных на сохранение как можно большего объема паренхимы обеих почек при проведении противоопухолевой терапии.

С 1993 г. в НИИ ДОГ проводится клиническое исследование по органосохраняющему лечению при моностеральной нефробластоме у детей. Его целью является сохранение у ребенка почки, пораженной опухолью, не ухудшая при этом уже имеющихся высоких отдаленных результатов терапии опухоли Вилмса.

За период с 1964 по 2000 г. в хирургическом отделении опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ ДОГ находилось на обследовании и лечении 73 ребенка в возрасте от 6 мес до 12 лет с гистологически подтвержденной нефробластомой, которым было выполнено органосохраняющее лечение. И этого числа 57 детей составили группу больных билатеральной нефробластомой, 16 – группу пациентов с моностеральным поражением почек. Пациентам обеих групп было проведено комбинированное и комплексное лечение.

Анализ 2-летней выживаемости больных билатеральной нефробластомой показал существенное различие результатов терапии периодов 1964–1979 гг. и 1980–2000 гг. Так, у 25 пациентов, получивших специальное лечение до 1980 г., 2-летняя выживаемость составила 28% (7 человек). Этот показатель в группе из 32 детей, лечившихся в период с 1980 по 2000 г., оказался равным 81,3% (26 человек).

Из 16 больных моностеральной нефробластомой, включенных в исследование, к моменту настоящей публикации живы без рецидива и метастазов опухоли 15 человек: более 5 лет – 2 детей, более 2,5 лет – 3, более 2 лет – 3, более 1 года – 3 и менее 1 года – 4 пациента.

Таким образом, полученные результаты органосохраняющего лечения у больных нефробластомой демонстрируют перспективность и правильность выбранного научного направления и необходимость продолжения данного исследования.

В заключение можно сказать, что нефробластома относится к тому виду злокачественного новообразования детского возраста, на примере которого можно продемонстрировать победу человечества над раком. Главными аргументами этого серьезного вывода являются результаты 5-летней выживаемости при опухоли Вилмса (данные НИИ ДОГ, 2000 г.):

- при I стадии заболевания излечивается 95–98% больных;
- при II стадии – не менее 90–95%;
- при III стадии – более 70%;
- при IV стадии – не менее 60% детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дурнов Л.А., Шаров Т.А. Рабдомиосаркома у детей. Оренбург: Южный Урал, 1997. С.23.
2. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка / Под ред. Т.Е. Ивановской, Л.В. Леоновой. М., 1989. С. 261–262.
3. Сотникова Е.Н. Медико-генетическое консультирование и принципы формирования "групп риска" в детской онкологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1987.
4. Шанидзе Г.С. Двусторонние нефробластомы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1979. 10 с.
5. Шумке П.Н. Генетика человека. М., 1981. С. 27–35.
6. Bardeesy N., Falkoff D., Petruzzi V.J. et al. Anaplastic Wilms' tumor, a subtype displaying poor prognosis, harbours p53 gene mutation // Nat. Genet. 7:91. 1994. Vol.7. P.91.
7. Breslow N., Olshan A., Beckwith J.B., Green D.M. Epidemiology of Wilms Tumor // Med. Ped. Oncol. 21:172. 1993.
8. Cavenee W., Drayja P.T., Phillips R.A. et al. Expression of recessive allele by chromosomal mechanisms in retinoblastoma // Nature. 1983. Vol.305. P. 779–784.
9. Clericusio C.L. Clinical phenotypes and Wilms Tumor // Med. Ped. Oncol. 21:182. Vol.21. P.182. 1993.
10. Clericusio C.L., Johnson C. Screening for Wilms Tumor in High-risk individuals // Hematol. Oncol. Clin. N. Amer. 1995. Vol. 9, №1253.
11. Coppes M.J. The genetics of Wilms' tumor // International Society of Paediatric oncology.-26-th: Meeting. Symposium of Genetic Predisposition to Childhood Cancer. Paris. 1994. P. 11–13.
12. Coppes M.J., Campbell C.B., Williams B.R. The role of WTI in Wilms tumorigenesis // FASEB J. 1993. Vol.7. P.886–889.
13. Coppes M.J., Huff V., Pellier J. Denys-Drash syndrom: Relating a clinical disorder to genetic alteration in the tumor suppressor gene // J. Pediat. 1993. Vol. 123. P. 673–678.
14. Ferguson-Smith A.C., Reak W., Surani A. Genomik imprinting and cancer // Cancer Surveys. 1993. Vol. 9, №3. P. 477–503.
15. Francke U., George D.L., Brown M.G., Riccardi V.M. Gene dose effect: intraband mapping of the LDH-A locus using cells from individuals with different interstitial deletions of 11 p // Cytogenet. and Cell Genet. 1977. Vol.19, №4. P. 208–297.
16. Knudson A.G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma // Proc. Natl. Acad. Sci.-USA. 1971. Vol.68. P. 820–823.
17. Knudson A.G., Strong L.C. Mutation and cancer: a model for Wilms' tumor of the kidney // J. Nat. Cancer Inst. 1972. Vol.48. P. 313–324.
18. Pelletier J., Bruening W., Li F.P. et al. WT mutations contribute to abdominal genital system development and hereditary Wilms' tumor // Nature. 1991. Vol.353. P. 431–434.
19. Riccardi V.M., Sujansky E., Smith A.C., Francke U. Chromosome imbalance in the aniridia-Wilms' tumor association 11p interstitial deletion // Pediatrics. 1978. Vol.61. P.604–610.