

## Нефробластома в детской популяции Челябинской области

Н. М. Ростовцев, И. И. Спичак, Е. В. Жуковская

ГУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия»;  
Онкогематологическое отделение ГЛПУЗ «Челябинская Областная детская клиническая больница»;  
Областной клинической больницы №1 Челябинска

### Резюме

Среди обследованных больных с опухолью Вилмса (нефробластомой) преобладали дети раннего детского возраста с запущенным патологическим процессом, который чаще распространялся сосудистым путем. Применение комбинированного лечения пациентов с НФ по протоколу SIOP-90 обеспечило рост выживаемости с 42,9% до 66,7%.

**Ключевые слова:** нефробластома, дети, стадии заболевания, программы полихимиотерапии.

### Актуальность

Злокачественные новообразования у детей приводят к высокому уровню инвалидизации и смертности, в связи с этим их считают социально значимой патологией. В последние годы повсеместно отмечается тенденция к росту заболеваемости в России и за рубежом. Современное комплексное лечение этой группы заболеваний включает в себя хирургическое лечение, лучевую и полихимиотерапию [1, 7, 9].

Нефробластома (НФ) относится к наиболее изученным и достаточно хорошо курабельным опухолям, доминирует более чем 9 : 10 случаев среди опухолевых поражений почек у детей. Уровень заболеваемости НФ в Российской Федерации достигает в среднем 0,6 : 100 тысяч детского населения [2, 3, 4].

**Цель исследования:** учитывая распространенность опухоли среди детей младшей возрастной группы [5], высокую социальную значимость этой патологии, целью исследования было изучить региональные особенности НФ в детской популяции Челябинской области.

### Материалы и методы

Объектом исследования стала когорта из 72 пациентов с опухолью Вилмса, пролеченных за период 1992–2002 гг. в детском хирургическом отделении ОКБ №1 (ДХО) и онкогематологическом отделении ОДКБ г. Челябинска. В ретроспективном режиме проанализированы все доступные первичные медицинские документы детей с НФ за указанный период.

Н. М. Ростовцев — к. м. н., зав. отделением детской хирургии Областной клинической больницы №1 Челябинска;

И. И. Спичак — к. м. н., детский онколог, онкогематологическое отделение ГЛПУЗ «Челябинская Областная детская клиническая больница»;

Е. В. Жуковская — д. м. н., профессор кафедры детских болезней №2, ГУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия».

По данным регионального детского канцеррегистра общий уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями детей в Челябинской области за период 1992–2002 гг. равен 10 : 100 000 детского населения.

Оперативное лечение дети получали в ДХО, предоперационную и постоперационную химиотерапию и облучение по протоколу SIOP-Nephroblastoma-90 проводили в ДОГО. Диагностический этап проводился в обоих учреждениях, морфогистологическая диагностика — в детском отделе ОПАБ г. Челябинска.

В качестве внутреннего контроля использована группа детей, не получивших комбинированное программное лечение, это пациенты до 1991 года включительно.

Статистическая обработка данных проводилась программой Statistica for Windows.

### Результаты и обсуждение

В течение 1992–2002 гг. среди детей Челябинской области было зарегистрировано 72 случая заболевания нефробластомой в возрасте от 4 месяцев до 6 лет. При этом наибольший удельный вес приходился на две возрастные группы: ранний детский (1–3 года) — 34 (47,3%) ребенка и дошкольный (от 3 до 6 лет) — 31 (43%) больной. Значительно реже дети поступали в возрасте от 4 месяцев до 1 года, всего 7 пациентов (9,7%). Средний возраст детей с НФ составил 3,1±1,6 года (рис. 1).

Данная возрастная структура подтверждает тот факт, что пик заболеваемости детей опу-

хоями эмбриональной природы, к которым относится НФ, приходится на первые четыре года жизни [5, 6]. Соотношение мальчиков и девочек составило 1 : 1,2, что также соответствует данным литературы. Среди больных преобладали жители городского населения — 55 (77%) детей, что не отличается от соотношения городского и сельского детского населения области.

Уровень заболеваемости нефробластомой в детской популяции Челябинской области рассчитан за 1992-2002 гг. составил 0,6 : 100 тыс. детского населения, эпидемиологических эксцессов не зарегистрировано.

Показатель смертности от НФ на протяжении всего 10-летнего периода наблюдения не превышал 0,1 : 100 тыс. детского населения.

Первой причиной, по которой родители детей были вынуждены обратиться за медицинской помощью, было выявление опухолевидного образования в животе. Новообразование пальпировалось в брюшной полости и вызывало асимметрию живота у большинства 67 (93,1%) детей, а у 58 (80,6%) больных наблюдалось увеличение размеров живота. Как правило, опухоль была округлой формы с ровной поверхностью, плотной, безболезненной и мало подвижной. У 40 (55%) детей опухолевидное образование определялось в правой фланковой области, а у 32 (45%) пациентов — в левой.

На момент поступления детей в стационар у 36 (50%) из них состояние расценивалось как тяжелое. Двое больных умерли в течение первых двух суток с момента поступления. Оба

ребенка имели 2-х стороннее поражение почек. Эти больные были исключены из анализируемой группы.

Из анамнеза известно, что почти у всех пациентов рост опухоли протекал незаметно, и их общее состояние длительное время не страдало. Клинические признаки новообразования проявлялись чаще при достижении больших размеров, когда опухоль сдавливала окружающие ткани, нарушала подвижность диафрагмы, что вызывало появление одышки 62 (86,1%) ребенка, а у 2 (2,8%) пациентов увеличение опухоли привело к развитию динамической кишечной непроходимости. Признаки тяжелой интоксикации такие, как бледность кожных покровов, раздражительность, вялость и адинамия обнаружены у 31 (43%) ребенка. Повышение температуры тела, как правило, до субфебрильных цифр, наблюдалось только у трети больных. Боли в животе наблюдали у 53 (73,6) детей. У 97,2% больных был снижен аппетит, а у 42,4% — потеря веса. Развитие опухоли Вилмса у 21 (29,2%) ребенка сопровождалась появлением гипертензии, характеризующейся повышением артериального давления на 20% и более от возрастной нормы. У 26 (36%) детей наблюдалась умеренная гематурия. Клеточность мочевого осадка составляла в среднем 5-10 клеток в поле зрения, в том числе и плоского эпителия. Идентификация клеток мочевого осадка проводилась только у половины больных. При этом атипичные клетки ни в одном случае не обнаружены. Отмечаемые у 44 (61%) детей изменения периферической крови характеризовались гипохромной анемией, которая резко нарастала при некрозе опухоли

Рисунок 1. Половозрастная структура детей с опухолью Вилмса в Челябинской области (1992-2002 гг.)

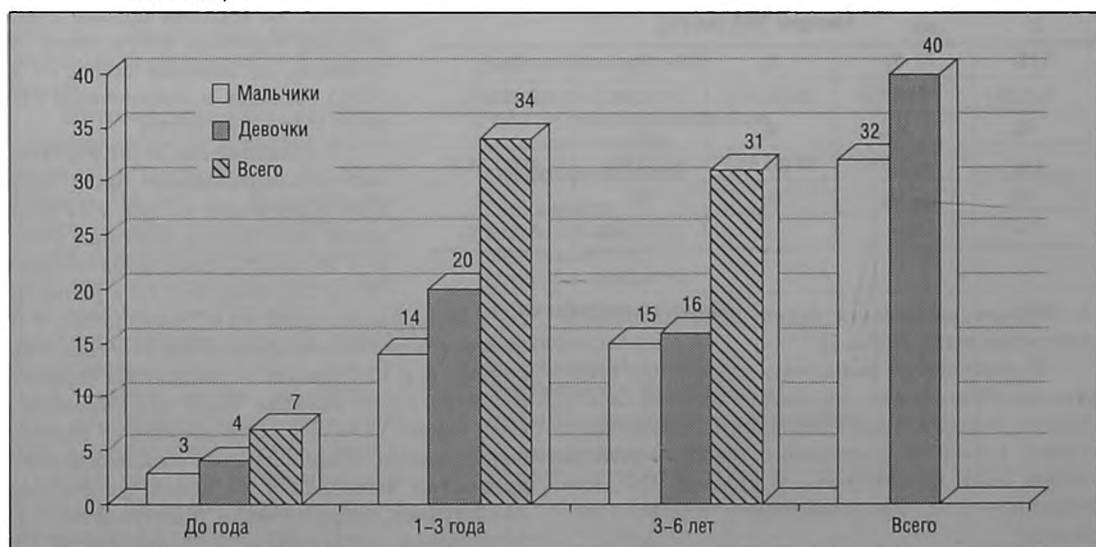


Таблица 1. Структура основных клинических симптомов нефробластомы у детей

Клинические симптомы	Количество детей	
	абс.	%
Наличие пальпируемой опухоли в животе	67	93,6
Асимметрия живота	63	81,8
Боли в животе	53	73,6
Потеря массы тела	34	42,4
Изменения в анализах мочи	26	36,1
Повышение температуры тела	22	30,6
Артериальная гипертензия	21	29,2
Изменение в анализах крови	44	61

Таблица 2. Распределение пациентов с нефробластомой по стадиям

Стадии опухоли Вилмса					Всего больных
1	2	3	4	5	
1	7	55	9	—	72
1,4%	9,7%	76,4%*	12,5%	—	100%

Примечание. \* —  $p < 0,005$ .

Таблица 3. Симптомы интраваскулярного распространения опухоли Вилмса у детей

Симптомы	Всего $n = 24$
Артериальная гипертензия	3
Изменения анализа мочи (гематурия, альбуминурия)	8
Асцит	5
Варикоцеле	1
Интраоперационное кровотечение	7

Таблица 4. Объем поражения по критериям TNM классификации у детей с опухолью Вилмса

Критерии TNM, абс. (%)				
T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	Всего
1 (1,3%)	7 (9,6%)	55 (76,4%)	9 (12,5%)	72 (100%)
N <sub>0</sub>	N <sub>0-x</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	
—	5 (6,9%)	16 (55,6%)	9 (12,5%)	30 (41,7%)
M <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	M <sub>1</sub>	
—	—	—	8 (12,5%)	8 (11,1%)

и разрыве капсулы, а также лейкоцитозом и нейтрофилезом (табл. 1).

У ряда детей выявлены единичные стигмы дисэмбриогенеза. Аниридия встречалась у одного ребенка с двухсторонним поражением почек, атрофия зрительного нерва — у двух детей, один из которых с 5 стадией НФ, миопатия — у 2, крипторхизм — у одного ребенка.

Отставание в физическом развитии было у 16 (22,2%) детей.

Локализацию опухоли, ее размеры, отношение опухоли к чашечно-лоханочной системе, анатомо-функциональные параметры пораженной и коллатеральной почек, поражение второй почки, проходимость основной почечной и нижней полой вен и состояние периферических лимфатических узлов уточняли рентгенологическим исследованием. Обзорная рентгенография брюшной полости и грудной клетки выполнена у 100%, экскреторная урография — у 87,5%, реноангиография — у 38,9% детей. Рентгенологическими методами у 10 детей были выявлены кальцинаты в брюшной полости и у 6 пациентов — метастазы в легких, снижение функции пораженной почки у 62 (86,1%) детей, а также — нарушение проходимости лоханочно-мочеточникового сегмента за счет сдавления извне у 16 (22%) пациентов и прорастание сосудистой ножки отмечалось у 15 (20,8%) больных.

Большую роль в уточнении характера опухоли в животе сыграл ультразвуковой метод исследования (УЗИ) [8], который был проведен у всех 100% детей с НФ. УЗИ позволило достаточно точно определить размеры и структуру опухоли. Чаще патологический процесс локализовался в правой почке (40 детей), из них в 34 (85%) случаях на верхнем полюсе. Реже опухоль поражала левую почку (32 ребенка), ее нижний полюс — 23 (72%) больных и лоханочную систему у 16 (50%) детей.

У большинства 59 (81,9%) больных новообразование было более 5 см в диаметре, из них у 33 (45,8) детей этот размер достигал 10 см, а у 26 (36,1%) пациентов — более 10 см. Опухоль до 5 см в диаметре

была обнаружена лишь у 14 (19,4%) детей. У 60 пациентов она имела однородный экзогенный характер, а у 12 больных — кистозную структуру. У 20 детей опухоль была представлена в виде одного узла, а у 52 пациентов — двумя и более узлами. Инфильтрация паранефральной клетчатки выявлена у 12 детей, увеличение лимфоузлов забрюшинного пространства — у 16 больных, метастазы — у 25 пациентов.

В послеоперационном периоде по данным УЗИ у одного ребенка выявлен локальный метастаз в ложе удаленной почки через год после нефрэктомии, а у двух — метастазы в парааортальные лимфоузлы.

Компьютерное и магнитно-резонансное томографические (КТ) исследования были внедрены в практику диагностики НФ у детей с конца 90-х годов и проведены у 23 пациентов. Применение КТ позволило уточнить локализацию опухоли, ее взаимоотношение с паренхимой, лоханкой и основными сосудами почки, связи новообразования с окружающими тканями и органами. У 24 (33,3%) больных по данным УЗИ и КТ диагностировано интраваскулярное распространение опухоли.

Благодаря применению всего диагностического комплекса было установлено, что на долю запущенных случаев заболевания (III-IV стадия) приходится 64 (88,9%) больных (табл. 2).

В ходе интраоперационного стадирования по критериям TNM классификации (NWTS-4) преобладали опухоли, относящиеся к категории T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub>, соответственно 55 (76,4%) и 9 (12,5%), что подтверждало превалирование больных с III и IV клиническими стадиями заболевания.

Поражение лимфатических узлов наблюдалось у 30 (41,7%) детей, в основном, при T<sub>2</sub>-T<sub>4</sub>, а метастазы отмечены у 8 (11,1%) пациентов только с T<sub>4</sub>. Наиболее часто опухоль распространялась лимфогенным и гематогенным путями. Поражение лимфатических узлов наблюдалось у 30 (41,7%) детей, при этом наиболее часто у больных с T<sub>3</sub> опухолью. Чаще наблюдалось увеличение лимфоузлов ворот почки 18 (60%) детей, реже — парааортальных 7 (23,3%) пациентов и лимфоузлов брыжейки тонкого кишечника 5 (16,7%). Увеличение единичного лимфоузла отмечено у 6 (20,0%) детей.

Интраваскулярное распространение опухоли в наших наблюдениях встречалось у 24 детей (33,3%). Из них у 8 больных развился тромбоз почечной вены. У 9 детей с нефробластомой в почечной вене обнаружены пристеночные эмболы. Об интраваскулярном распространении опухоли свидетельствовали гипертензия, гематурия, альбуминурия, варикоцеле или выраженное интраоперационное кровотечение, а также венозный застой, определяемый при ревизии почечной вены во время проведения нефрэктомии (табл. 3).

Метастазы опухоли были только у детей с T<sub>4</sub> стадией процесса, из них у 6 больных были поражены легкие, а у 2 — печень. При этом у одного больного было обнаружено в ходе операции поражение печени, метастазы были удалены одновременно с нефрэктомией. У 6 детей была выполнена резекция пораженной опухолью доли легкого, а у двух — резекция сегмента печени с метастазами (табл. 4).

Одним из основополагающих этапов профилактики и борьбы с распространением (метастазированием) опухоли являются адекватные химио- и лучевая терапия [2]. Однако несистемное и порой нерациональное применение этих видов лечения в период до 1991 года не всегда было эффективным. Выживаемость больных с НФ, леченных до 1992 года и не получавших программную ПХТ равнялась лишь 42,9±1,5%.

В основной группе предоперационную химиотерапию получили все дети. Исключение составили два ребенка, у которых операция была произведена по экстренным показаниям в связи с разрывом опухоли после травмы и развитием картины «острого живота».

Гистоморфологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией [7, 10] по протоколу SIOP-N9/GPO (табл. 5).

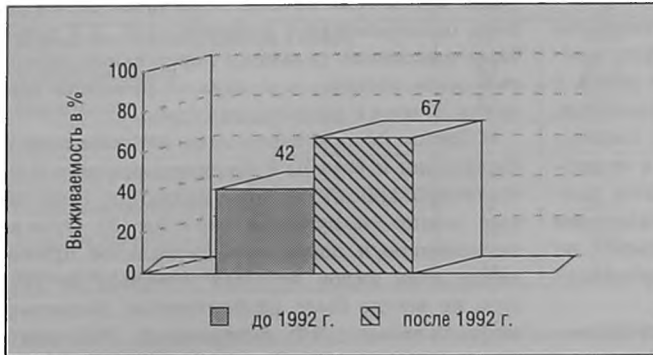
Среди НФ со стандартной гистологией преобладали смешанный и бластемный типы (16 и 12 пациентов соответственно). Дети с неблагоприятной и благоприятной гистологией опухоли распределялись в группах приблизительно одинаково (19,4% и 18,5%, соответственно). Неблагоприятной вариант был представлен дву-

Таблица 5. Гистологические варианты нефробластомы у детей

№	Гистологические варианты	Количество больных	
		абс.	%
1	<b>Благоприятная гистология</b>	<b>13</b>	<b>18,5</b>
	Мезобластный тип	5	
	Частично дифференцированный	3	
	Фиброаденоматозный	5	
2	<b>Стандартная гистология</b>	<b>45*</b>	<b>62,1 *</b>
	Смешанный тип	16	
	Бластемный тип	12	
	Эпителиальный тип	9	
	Стромонасыщенный тип	8	
3	<b>Неблагоприятная гистология</b>	<b>14</b>	<b>19,4</b>
	Анапластический тип	8	
	Светлоклеточный тип	6	
	Злокачественный рабдоидный тип	—	
4	<b>Другие злокачественные почечные опухоли</b>	—	
	Неклассифицируемые опухоли	—	
<b>Всего</b>		<b>72</b>	<b>100</b>

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

Рисунок 2. Выживаемость детей с нефробластомой в Челябинской области до и после внедрения комплексного лечения по международному Протоколу SIOP N9/GPO-90



мя типами — анапластическим (8 детей) и светлоклеточным (6 пациентов). Варианты НФ со стандартной гистологией встречались достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) благоприятных и неблагоприятных вариантов.

Предоперационную и послеоперационную химиотерапию и облучение проводили в соответствии с протоколом SIOP-90 в онкогематологическом отделении Областной детской больницы. Объем ее определялся стадией заболевания. При неблагоприятном гистологическом варианте опухоли и отсутствии возможности проведения радикальной операции у 5 пациентов протокол лечения был пересмотрен и соответственно скорректирован. Все дети перенесли ПХТ удовлетворительно.

Выживаемость после проведения протокольной предоперационной химиотерапии составила  $66,7 \pm 2,1\%$ , и была выше, чем в контрольной группе ( $42,9 \pm 1,5\%$  до 1992 года) (рис. 2). Таким образом, применение современной программной химиотерапии позволило существенно повысить выживаемость детей с нефробластомой.

Анализ причин летальности выявил безусловное влияние запущенности заболевания на его исход. Из пациентов с IV-ой стадией опухоли Вилмса в основной группе только два пациента вошли в число долгожителей, остальные погибли на фоне прогрессирования основного процесса. Не увенчалась успехом попытка хирургической санации метастазов в легкие у двух больных, а у одного больного — использование миелоаблятивного режима химиотерапии с поддержкой аутологичными стволовыми клетками.

## Выводы

1. Заболеваемость опухолью Вилмса в детской популяции Челябинской области за период 1992-2002 гг. составила 0,6 : 100 тыс. детского населения. Средний возраст пациентов с нефробластомой —  $3,1 \pm 0,6$  года.

2. Варианты нефробластом со стандартной гистологией встречались достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем благоприятные или неблагоприятные.

3. Большинство детей с нефробластомой на момент диагностики имели III-IV стадии заболевания — 64 (88,9%) всех пациентов.

4. Внедрение комплексного лечения нефробластомы у детей по международному Протоколу SIOP-N9/GPO-90 (предоперационная и послеоперационная химиотерапия, хирургическое лечение и облучение) в Челябинской области с 1992 года более чем в 1,5 раза повысило выживаемость пациентов (с  $42,9 \pm 1,5\%$  до 1992 года, до  $66,7 \pm 2,1\%$  после внедрения).

## Литература

1. Аксель Е. М., Двойрин В. В., Дурнов Л. А. Статистика злокачественных новообразований детей в России. — *Вопр. онкологии*. 1997; 43: 4: 371-384.
2. Бойченко Е. И., Менткевич Г. Л. Роль предоперационной химиотерапии в лечении опухоли Вильмса. — *Детская онкология*. 2002; 10: 38.
3. Бондарь И. В. Злокачественные новообразования у детей: заболеваемость, смертность, продолжительность жизни. — *Рос. онкологич. журн.* 2002; 1: 43-44.
4. Давыдов М. И., Дурнов Л. А., Поляков В. Г. и др. Современные аспекты организации детской онкологической помощи в Российской Федерации. *Consilium medicum. Детская онкология*. 2002; Прил.: 6-8.
5. Дурнов Л. А., Шароев Т. А. Современный взгляд на хирургическое лечение нефробластомы у детей. *Рос. онкологич. журн.* 2001; 5: 39-42.
6. Кольгин Б. А., Гайдаенко К. П., Гафтон Г. И. и др. Результаты лечения опухоли Вильмса. — *Вопр. онкологии*. 1997; 43: 4: 429-431.
7. Савич-Бирковская К. М. Проблема лечения нефробластомы с атипичным («неблагоприятным») вариантом гистологического строения опухоли (саркоматозный, рабдоидный и с выраженной анаплазией). — Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988; 34.
8. Сачивко Н. В., Дреков А. Г., Кочубинский В. Д. и др. Нефробластома у детей. Результаты лечения (1989-1994 гг.). *Вопр. онкологии*. 1997; 43: 4: 422-425.
9. Шароев Т. А., Казанцев А. П. Органосохраняющее лечение при нефробластоме у детей: обзор лит. *Детская хирургия*. 2001; 5: 46-49.
10. Янкевич М. Я. Интенсивная химиотерапия рецидивной и резистентной опухоли Вильмса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.Я. Янкевич. М., 1997: 15.