

**КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ, ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ  
ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

# НЕФРОБЛАСТОМА У ДЕТЕЙ

**ПРОФЕССОР В.К.КОСЕНОК, 2020 ГОД**



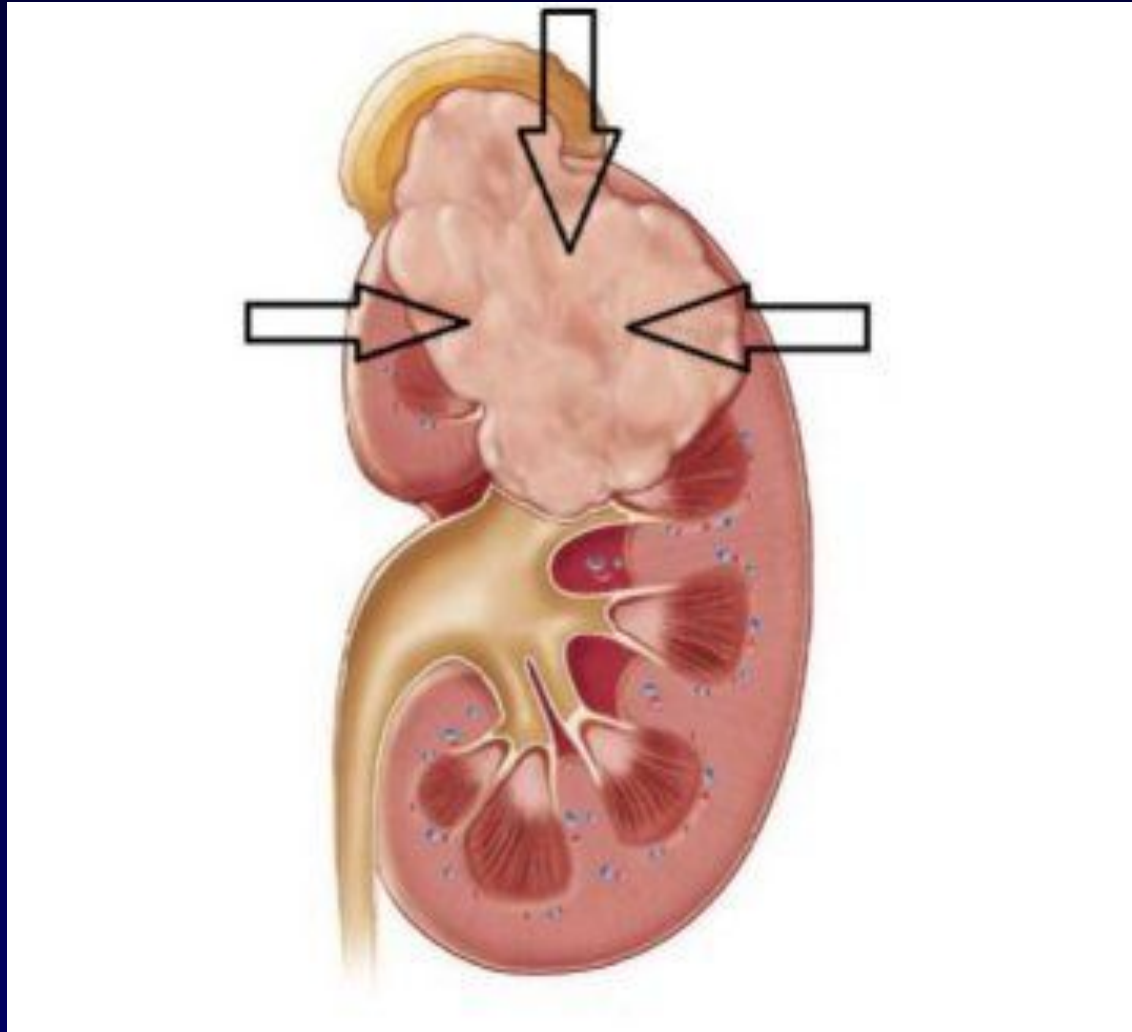
# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ НЕФРОБЛАСТОМА

**Нефробластома - эмбриональное новообразование почек**

- ❖ **ОПУХОЛЬ ВИЛЬМСА – НАЗВАНА В ЧЕСТЬ НЕМЕЦКОГО ХИРУРГА МАКСА ВИЛЬМСА, КОТОРЫЙ ДАЛ ХАРАКТЕРИСТИКУ ОПУХОЛИ В 1899 г.**
- ❖ **ОПУХОЛЬ ПОРАЖАЕТ ПАРЕНХИМУ ПОЧКИ И РАЗВИВАЕТСЯ ИЗ ПЕРЕРОЖДЕННЫХ (ЭМБРИОНАЛЬНЫХ, ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ И СТРОМАЛЬНЫХ) КЛЕТОК В РАЗЛИЧНЫХ ПРОПОРЦИЯХ, РАЗРУШАЯ ПОРАЖЕННУЮ ПОЧКУ.**



# ОПУХОЛЬ ВИЛЬМСА





# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ❖ В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НЕФРОБЛАСТОМА ЗАНИМАЕТ **ЧЕТВЁРТОЕ** МЕСТО (**90%** ВСЕХ ЗНО ПОЧКИ У ДЕТЕЙ).
- ❖ ЧАСТОТА ЕЁ СОСТАВЛЯЕТ ОТ **0,4** ДО **1** НА 100 000 ДЕТЕЙ.
- ❖ ПИК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЫПАДАЕТ НА ВОЗРАСТ ОТ **2** ДО **5** ЛЕТ.



# ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

- ◆ 6% - У ДЕТЕЙ ДО 15 ЛЕТ
  - ◆ 2% - У НОВОРОЖДЕННЫХ
  - ◆ 2% - ВРОЖДЕННАЯ НЕФРОБЛАСТОМА
  - ◆ 3% - В ПОДКОВОООБРАЗНОЙ ПОЧКЕ
  - ◆ 5% - ДВУСТОРОННЯЯ НЕФРОБЛАСТОМА
- СООТНОШЕНИЕ ЛЕВАЯ-ПРАВАЯ ПОЧКА = 55:40.
- ◆ МАЛЬЧИКИ И ДЕВОЧКИ БОЛЕЮТ ОДИНАКОВО.



# ЭТИОЛОГИЯ

- ◆ **МУТАЦИЯ В ГЕНЕ 1 ОПУХОЛИ ВИЛЬМСА (WT 1), РАСПОЛОЖЕННОГО НА 11 ХРОМОСОМЕ.**
- ◆ **ЭТОТ ГЕН ВАЖЕН ДЛЯ НОРМАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ПОЧЕК И ЛЮБЫЕ ПОЛОМКИ В НЕМ МОГУТ ПРИВОДИТЬ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ ОПУХОЛИ ЛИБО ДРУГИХ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК.**



# ЭТИОЛОГИЯ

- ❖ В **12-15%** случаев опухоль Вильмса развивается у детей с врожденными аномалиями развития:
  - ✓ **АНИРИДИЯ** (отсутствие радужной оболочки):
  - ✓ **СИНДРОМ БЕКВИТА-ВИДЕМАНА** (висцеропатия, макроглоссия, пупочная грыжа, грыжа белой линии живота, олигофрения, микроцефалия, гипогликемия, постнатальный гигантизм);
  - ✓ **УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ АНОМАЛИИ**;
  - ✓ **СИНДРОМ WAIR** (опухоль Вильмса, аниридия, мочеполовые аномалии, олигофрения);
  - ✓ **СИНДРОМ ДЕНИСА-ДРАША** (опухоль Вильмса, нефропатия, аномалия гениталий, задержка роста, аномалии ушной раковины).



# ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ

Аномалии	Частота в %
Аномалии мочеполового тракта (почечная дисплазия, подковообразная почка, гипосподия, крипторхизм, удвоение мочеточников)	4,4
Врожденная аниридия	1,1
Врожденная гемигипертрофия	2,9
Аномалии скелета (косолапость, удвоение ребер, врожденный вывих бедра)	2,9
Кожные изменения (гемангиомы, родимые пятна, невусы, кофейные пятна)	7,9

**Врожденные аномалии, выявляются у  
12-15% пациентов с опухолью Вильмса**





# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И СИНДРОМЫ ПРИ НЕФРОБЛАСТОМЕ

- **ПОТЕРЯ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ ХРОМОСОМЫ 11P13 – У 30-40% БОЛЬНЫХ**
- **ДЕЛЕЦИИ ИЛИ МУТАЦИИ WT1 ГЕНА, РАСПОЛОЖЕННОГО В 11P13 ХРОМОСОМЕ.**
- **СЕМЕЙНЫЕ СЛУЧАИ ПРИ ДВУСТОРОННЕЙ НЕФРОБЛАСТОМЕ - У 20% БОЛЬНЫХ, ПРИ ОДНОСТОРОННЕЙ – У 5%.**
- **ПОРОКИ РАЗВИТИЯ – У 15% БОЛЬНЫХ.**
- **ВИДЕМАННА-БЕКВИТА (ВЫБУХАНИЕ ПУПКА, МАКРОГЛОССИЯ, ГИГАНТИЗМ)**
- **ПЕРЕЛЬМАНА (ГИГАНТИЗМ, НЕФРОМЕГАЛИЯ, КРИПТОРХИЗМ)**
- **ДЕНИСА-ДРАША (ПСЕВДОГЕРМАФРОДИЗМ, ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, НЕФРОБЛАСТОМА)**
- **НЕЙРОФИБРОМАТОЗ РЕКЛИНГАУЗЕНА**
- **СМИТА-ЛЕМЛИ**

# КЛАССИФИКАЦИЯ НЕФРОБЛАСТОМЫ



# СТАДИЙНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НЕФРОБЛАСТОМ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

- ❖ **I СТАДИЯ** – ОПУХОЛЬ ЛОКАЛИЗУЕТСЯ ВНУТРИ ПОЧКИ И НЕ ПРОРАСТАЕТ ЕЕ КАПСУЛУ
- ❖ **II СТАДИЯ** – ОПУХОЛЬ ВЫХОДИТ ЗА ПРЕДЕЛЫ ПОЧКИ, НО НЕ ПРОРАСТАЕТ СОБСТВЕННУЮ КАПСУЛУ. МЕТАСТАЗЫ ОТСУТСТВУЮТ
- ❖ **III СТАДИЯ** – ОПУХОЛЬ ПРОРАСТАЕТ СОБСТВЕННУЮ КАПСУЛУ, ОКОЛОПОЧЕЧНУЮ КЛЕТЧАТКУ ИЛИ ПОЯСНИЧНЫЕ МЫШЦЫ И ПРИЛЕЖАЩИЕ ОРГАНЫ; ИМЕЕТСЯ ПОРАЖЕНИЕ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ; РАЗРЫВ ОПУХОЛИ ДО ИЛИ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ
- ❖ **IV СТАДИЯ** – НАЛИЧИЕ ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ
- ❖ **V СТАДИЯ** – ДВУСТОРОННЯЯ ОПУХОЛЬ



## **СХЕМА РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ V СТАДИИ ДВУСТОРОННИХ НЕФРОБЛАСТОМ**

- А. ПОРАЖЕНИЕ ОДНОГО ИЗ ПОЛЮСОВ  
ОБОИХ ПОЧЕК.**
- В. ПОРАЖЕНИЕ ОДНОЙ ПОЧКИ С  
ВОВЛЕЧЕНИЕМ ВОРОТ В ОПУХОЛЕВОЙ  
ПРОЦЕСС (ТОТАЛЬНОЕ ИЛИ  
СУБТОТАЛЬНОЕ) И ОДНОГО ИЗ ПОЛЮСОВ  
ВТОРОЙ ПОЧКИ.**
- С. ПОРАЖЕНИЕ ОБЕИХ ПОЧЕК С  
ВОВЛЕЧЕНИЕМ В ПРОЦЕСС ВОРОТ  
(ТОТАЛЬНОЕ ИЛИ СУБТОТАЛЬНОЕ)**



# КЛАССИФИКАЦИЯ ПО TNM

**T1 - ОДНОСТОРОННЯЯ ОПУХОЛЬ С  
ПОВЕРХНОСТЬЮ ПОЧКИ И ОПУХОЛИ <80 СМ/КВ**

**T2 - ОДНОСТОРОННЯЯ ОПУХОЛЬ С  
ПОВЕРХНОСТЬЮ ПОЧКИ И ОПУХОЛИ >80 СМ/КВ**

**T3 – РАЗОРВАВШАЯСЯ ОПУХОЛЬ**

**T4 – ДВУХСТОРОННЕЕ ПОРАЖЕНИЕ**

**N0 – ОТСУТСТВИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ О  
РЕГИОНАРНОМ ПОРАЖЕНИИ Л/У**

**N1 – НАЛИЧИЕ ПОРАЖЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ Л/У**

**M0 – НЕТ ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ**

**M1 – ЕСТЬ ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ**



# ЧАСТОТА СТАДИЙ ПРИ НЕФРОБЛАСТОМЕ (МЕЖДУНАРОДНЫЕ ДАННЫЕ)

**СТАДИЯ I (T1N0M0) – 34,5%**

**СТАДИЯ II (T2N0M0) – 34,5%**

**СТАДИЯ III – 14,8%**

**СТАДИЯ IV – 10,8%**

**СТАДИЯ V – 5,4%**



# ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТАДИРОВАНИЕ ПО BESKWITH/PALMER

## **Смешанный тип (классическая опухоль Вильмса)**

- без анаплазии
- с фокальной анаплазией
- с диффузной анаплазией

## **Эпителиальный тип**

- без анаплазии
- с фокальной анаплазией
- с диффузной анаплазией

## **Бластемный тип**

- без анаплазии
- с фокальной анаплазией
- с диффузной анаплазией

## **Стромсодержащий тип**

- не саркоматозный
- саркоматозный

## **Неклассифицируемые опухоли Вильмса**



# ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТАДИРОВАНИЕ НЕФРОБЛАСТОМ ПО SCHMIDT/HARMS

## НИЗКАЯ СТЕПЕНЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

- ВРОЖДЕННАЯ МЕЗОБЛАСТИЧЕСКАЯ НЕФРОМА
- ФЕТАЛЬНАЯ (РАБДОМИОМАТОЗНАЯ) НЕФРОБЛАСТОМА
- КИСТОЗНАЯ, ЧАСТИЧНО ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ НЕФРОБЛАСТОМА

## СРЕДНЯЯ СТЕПЕНЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

- НЕФРОБЛАСТОМА СО СТАНДАРТНЫМ РИСКОМ (КЛАССИЧЕСКАЯ НЕФРОБЛАСТОМА)

## ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ НЕФРОБЛАСТОМА

- НЕФРОБЛАСТОМА С ФОКАЛЬНОЙ ИЛИ ДИФФУЗНОЙ АНАПЛАЗИЕЙ
- САРКОМАТОЗНАЯ СТРОМСОДЕРЖАЩАЯ НЕФРОБЛАСТОМА (СВЕТЛОКЛЕТОЧНАЯ)





# ЧАСТОТА ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ПРИ НЕФРОБЛАСТОМЕ

- **НИЗКАЯ** СТЕПЕНЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ – 7%
  - МЕЗОБЛАСТИЧЕСКАЯ НЕФРОМА – 63%
  - КИСТОЗНАЯ НЕФРОМА – 21%
  - ФЕТАЛЬНАЯ РАБДОМИОМАТОЗНАЯ НЕФРОБЛАСТОМА – 17%
- **СРЕДНЯЯ** СТЕПЕНЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (КЛАССИЧЕСКИЕ) – 79%
- **ВЫСОКАЯ** СТЕПЕНЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ – 14%



# МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

- **ЛЕГКИЕ - 10%**
- **ПЕЧЕНЬ – МЕНЕЕ 5%**
- **КОСТИ (СВЕТЛОКЛЕТОЧНАЯ НЕФРОБЛАСТОМА)–  
МЕНЕЕ 5%**
- **ГОЛОВНОЙ МОЗГ (РАБДОИДНАЯ ОПУХОЛЬ) –  
МЕНЕЕ 5%.**

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ  
В ЛЕГКИЕ**

**СИОР, 1999 (36 БОЛЬНЫХ)**

**4-Х ЛЕТНЯЯ EFS С ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПХТ  
(БЛАГОПРИЯТНАЯ ГИСТОЛОГИЯ) – 83%**



# Факторы прогноза при нефробластоме

## 1. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ ОПУХОЛИ БЛАГОПРИЯТНЫЙ

- МЕЗОБЛАСТИЧЕСКАЯ НЕФРОМА
- РАБДОМИОМАТОНАЯ НЕФРОБЛАСТОМА
- КИСТОЗНАЯ, ЧАСТИЧНО ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ НЕФРОМА

## НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ

- НЕФРОБЛАСТОМА С ФОКАЛЬНОЙ И ДИФФУЗНОЙ АНАПЛАЗИЕЙ
- СВЕТЛОКЛЕТОЧНАЯ НЕФРОБЛАСТОМА

## 2. СТАДИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## 3. ВОЗРАСТ ПАЦИЕНТА



# Основные причины позднего выявления локальных новообразований у детей

## Врачебные ошибки – 65%

*Недооценка и неправильная трактовка  
клинических и лабораторных данных*

*Недостаточное и неадекватное обследование*

**Скрытое течение опухолевого процесса – 20%**

**Позднее обращение за медицинской  
помощью – 15%**

# ДИАГНОСТИКА НЕФРОБЛАСТОМЫ



# ФИЗИКАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- ◆ РОСТ И МАССА ТЕЛА.
- ◆ ЛОКАЛИЗАЦИЯ И РАЗМЕРЫ ОПУХОЛИ.
- ◆ РАЗМЕРЫ ПЕЧЕНИ (ПО КУРЛОВУ).
- ◆ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ.
- ◆ СОСТОЯНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ.
- ◆ НАЛИЧИЕ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ  
(АНИРИДИЯ, ГЕМИГИПЕРТРОФИЯ,  
УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ И  
ДРУГИЕ).



# **УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ ТОМОГРАФИЯ (УЗВТ) ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА**

- 1. ДИАГНОСТИКА ОБЪЕМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПОЧКИ.**
- 2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕЖДУ СОЛИДНОЙ ОПУХОЛЬЮ И КИСТОЗНЫМ ОБРАЗОВАНИЕМ.**
- 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТЯЖЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ТРОМБОЗА НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ, ВЫЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ.**
- 4. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗОН РЕГИОНАРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ.**
- 5. ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА РАЗМЕРОВ ОПУХОЛИ И ЕЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ.**



# **ТОНКОИГОЛЬНАЯ БИОПСИЯ С ДАЛЬНЕЙШИМ ЦИТОЛОГИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЕМ**

- 1. ВЫПОЛНЯЕТСЯ ОБЯЗАТЕЛЬНО ПОД КОНТРОЛЕМ УЗВТ.**
- 2. ПРЕДПОЧТИТЕЛЕН ПЕРЕДНИЙ ДОСТУП ДЛЯ ПУНКЦИИ, С ВОЗМОЖНОСТЬЮ ПРИ ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ ИССЕЧЕНИЯ ПОЛУЧЕННОГО КАНАЛА.**
- 3. РЕКОМЕНДОВАНА 12-14G РЕЖУЩАЯ ИГЛА. ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АВТОМАТИЧЕСКИХ ИГЛ ВІОРТУ ИЛИ ТЕМНО.**
- 4. НЕОБХОДИМО ВЫПОЛНЯТЬ НЕСКОЛЬКО ВКОЛОВ В ОПУХОЛЬ ИЗ-ЗА ЧАСТОТЫ ОБШИРНЫХ НЕКРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ.**
- 5. ПРИ КИСТОЗНЫХ ОПУХОЛЯХ БЕЗ СОЛИДНОГО КОМПОНЕНТА, ИГОЛЬНАЯ БИОПСИЯ НЕ ПРОВОДИТСЯ, А НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ ВЫПОЛНЯЕТСЯ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО.**





# СПОСБЫ ДИАГНОСТИКИ

» **АНАМНЕЗ**

» **КЛИНИЧЕСКИЙ ОСМОТР РЕБЕНКА**

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- **общий анализ крови**
- **биохимический анализ крови** (билирубин, креатинин, мочеви́на, мочева́я кислота, электролиты, общий белок, белковые фракции, трансаминазы, ЛДГ, ГГТ, щелочная фосфотаза)
- **коагулограмма**
- **общий анализ мочи, цитология мочи,**
- **биохимия мочи, катехоламины** в 24-часовой моче или концентрация в сыворотке



# Диагностика нефробластомы

## УЗИ органов брюшной полости

- определение локализации опухоли внутри почки,
- отношение к окружающим органам и тканям и кровеносным сосудам,
- определение объема опухоли,
- определение опухолевых тромбов в нижней полой вене и почечной вене,
- выявление внутрибрюшных лимфатических узлов,
- выявление очагов в печени

## Компьютерная томография брюшной полости с контрастированием per os и внутривенно.

### **Оральное контрастирование**

- оценивает пара- и ретроперитонеальные лимфатические узлы и инфильтрацию стенки кишечника опухолью.

### **В/в контрастирование**

- оценивает внутреннюю структуру опухоли и состояние сосудов (положение, сдавление)



# Диагностика нефробластомы (дополнительные методы)

ВНУТРИВЕННАЯ УРОГРАФИЯ - ОБЗОРНЫЙ, В ПРЯМОЙ ПРОЕКЦИИ, БОКОВОЙ СНИМОК, ИССЛЕДОВАНИЕ КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЙ ПОЧКИ.

АНГИОГРАФИЯ - ПРИ ДВУХСТОРОННИХ ОПУХОЛЯХ ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ И ПРИ ОПУХОЛИ В ПОДКОВООБРАЗНОЙ ПОЧКЕ

MIBG- СЦИНТИГРАММА - ДЛЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ НЕЙРОБЛАСТОМЫ

РАДИОИЗОТОПНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОЧЕК - ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИФО И ПРЕПАРАТЫ ПЛАТИНЫ



# Диагностика метастазов при нефробластоме

- **Рентгенография грудной клетки в двух проекциях**
- **КТ грудной клетки** - при подозрении на круглые очаги в легких при рентгенографии
- **Сцинтиграфия скелета** - при светлоклеточной опухоли
- **КТ головного мозга** - при рабдоидной опухоли
- **КТ печени и других областей** - при подозрении на метастазы
- **МРТ почки** - при подозрении на тромбоз нижней полой вены, инфильтрацию печени и диафрагмы



# Динамика диагностических обследований

Обследование	4 нед от начала терапии	1-й год после диагноза	2-5 лет после диагноза
Rh-графия гр.кл. в 2-х проекциях	+	Каждые 8 нед	Каждые 3 мес
УЗИ	+	Каждые 8 нед	Каждые 3 мес
КТ почек с и без КУ	+	В конце терапии	
ОАМ	+	Каждые 8 нед	Каждые 6 мес
Контроль mts	+ до CR каждые 4 нед	Каждые 4 нед	Каждые 3 мес
Креатинин в сыворотке крови	+	Каждые 8 нед	Каждые 6 мес



# Динамика диагностических обследований

Обследование	4 нед от начала терапии	1-й год после диагноза	2-5 лет после диагноза
МРТ почки	+	В конце терапии	
Сцинтиграфия (светлоклеточный тип)	+	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес
КТ головного мозга	При подозрении		
Функция легких	+	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес



# Диагностика при динамическом наблюдении

- Клинический осмотр
- Общий анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Биохимический анализ мочи (посев, белок, глюкоза)
- Определение КЩС
- Аудиограмма при терапии карбоплатиной
- Рентгенография позвоночника при абдоминальном облучении по клиническим показаниям, при отсутствии симптомов - через 5 лет после установления диагноза
- Оценка функционального состояния сердца при лечении антрациклинами (ЭКГ, Эхо-ЭКГ)



# НЕФРОБЛАСТОМА







# ОБСЛЕДОВАНИЕ НА ЭТАПЕ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

## **ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ**

### **ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- **ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ**
- **БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ (КРЕАТИНИН, МОЧЕВИНА, МОЧЕВАЯ КИСЛОТА, ЭЛЕКТРОЛИТЫ, ОБЩИЙ БЕЛОК, ТРАНСАМИНАЗЫ, ЛДГ, ГГТ)**
- **ОБЩИЙ АНАЛИЗ МОЧИ**
- **КЛИРЕНС ПО ЭНДОГЕННОМУ КРЕАТИНИНУ**

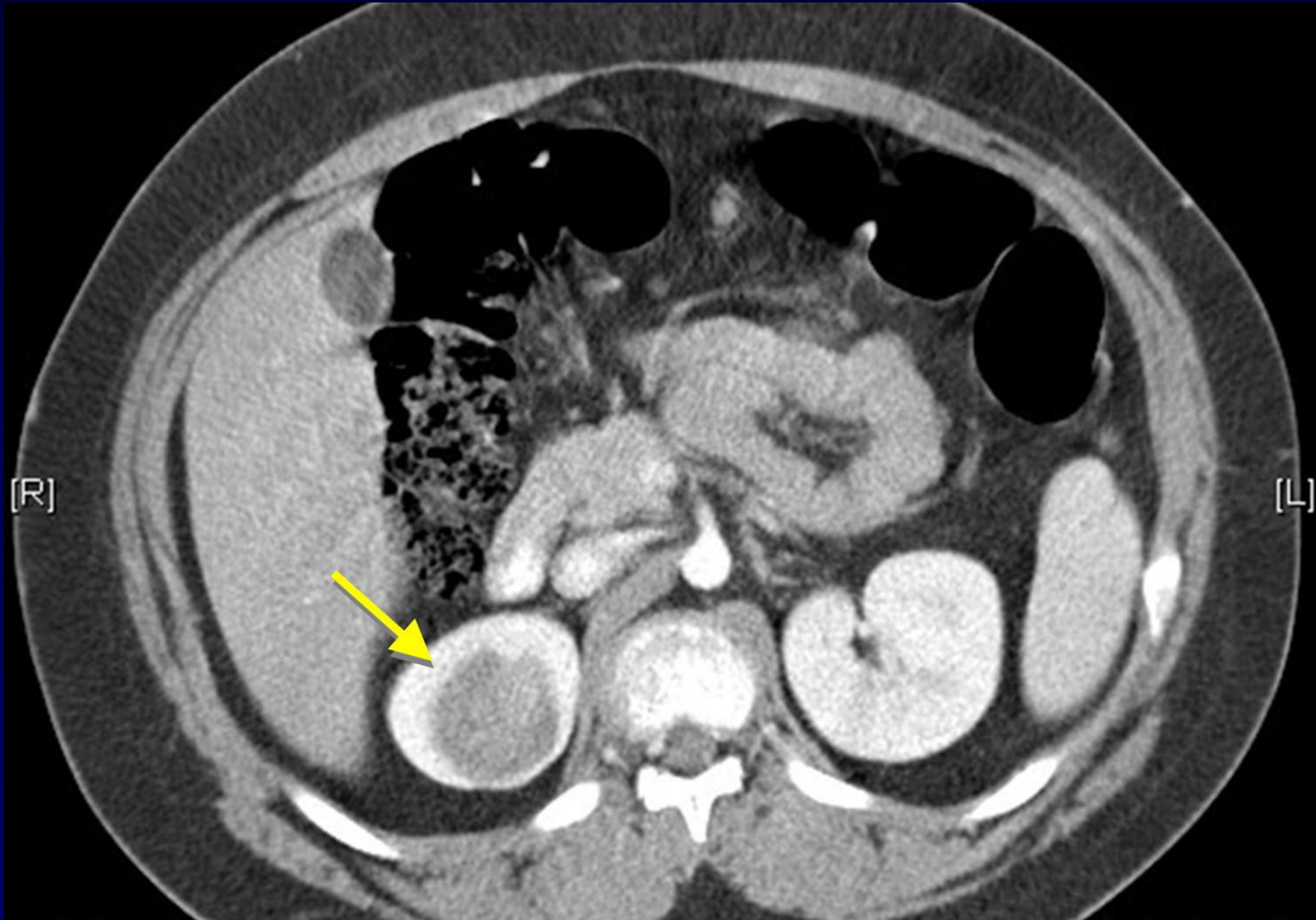
### **ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- **УЗИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ**
- **КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ**
- **РЕНТГЕНОГРАФИЯ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В 2-Х ПРОЕКЦИЯХ**
- **ЭКГ И ЭХО КГ**
- **АД**
- **ФСГ, ЛГ, А ТАКЖЕ КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОЛАКТИНА В СЫВОРОТКЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ГОНАД СПУСТЯ 5 ЛЕТ ПОСЛЕ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА И В НАЧАЛЕ ПРЕПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА**

**ПО ОКОНЧАНИИ ТЕРАПИИ ЭТИ ПАРАМЕТРЫ ИССЛЕДУЮТСЯ В ПЕРВЫЙ ГОД - КАЖДЫЕ 3 МЕС, В 2-5 ГОДЫ - КАЖДЫЕ 6 МЕС, ЗАТЕМ 1 РАЗ В ГОД.**



# МСКТ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ





# МСК РЕКОНСТРУКЦИЯ – 3D



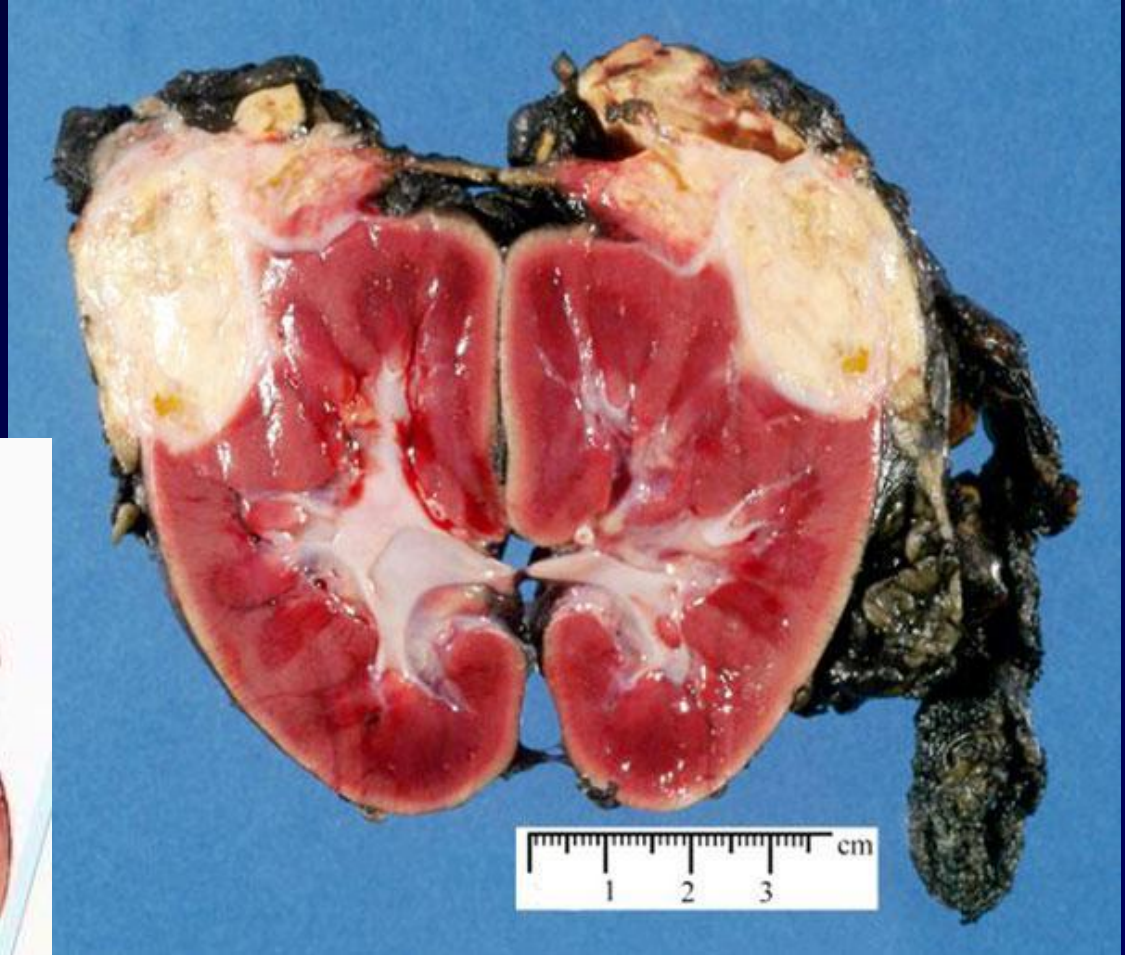
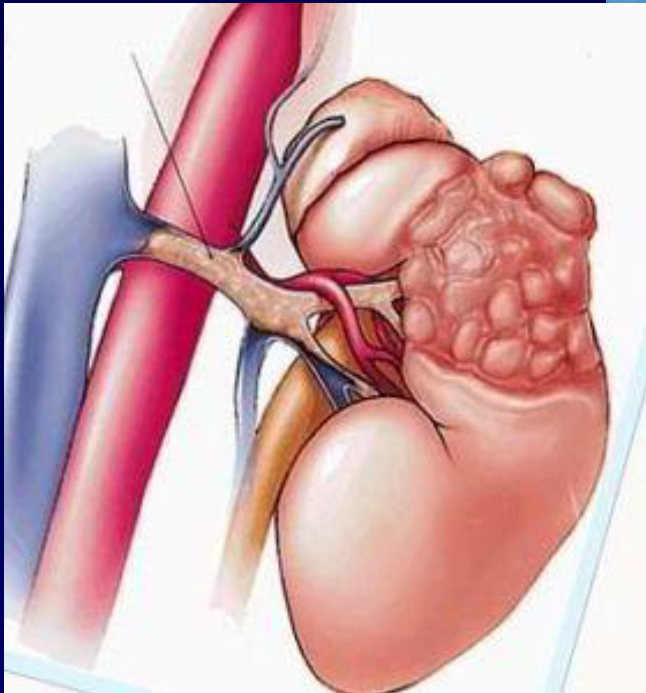


# НЕФРОБЛАСТОМА СПРАВА



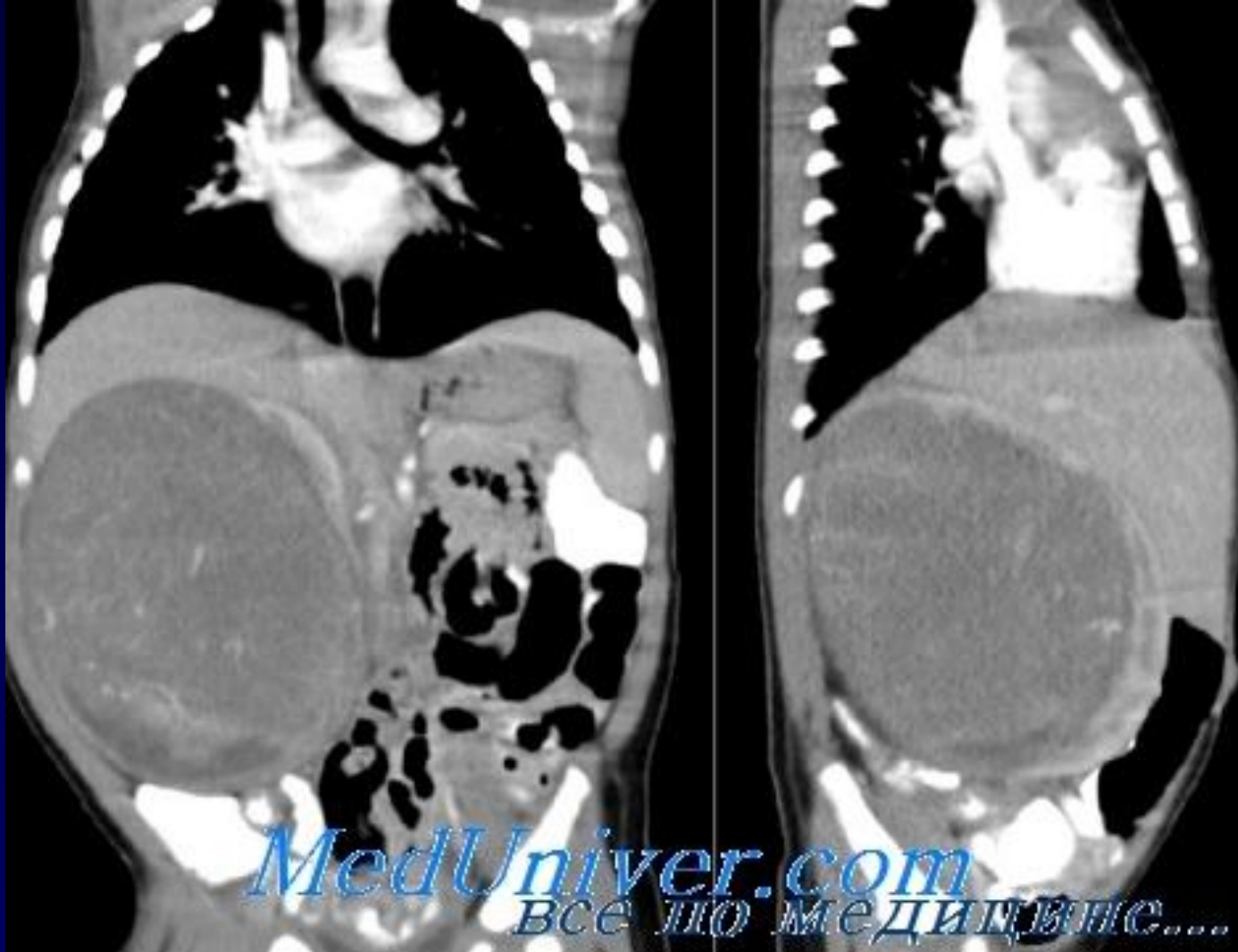


# ЛОКАЛИЗАЦИЯ НЕФРОБЛАСОМЫ





# НЕФРОБЛАСТОМА СПРАВА



# КЛИНИКА НЕФРОБЛАСТОМЫ



# БОЛЬНОЙ НЕФРОБЛАСТОМОЙ







# СИМПТОМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕФРОБЛАСТОМЫ

- **Пальпируемая опухоль в брюшной полости – 60%**
- **Гипертония** - повышенная продукция ренина опухолевыми клетками или при сдавлении сосудов почки – **25%**
- **Гематурия** (чаще микрогематурия) – **15%**
- **Стойкие запоры – 4%**
- **Снижение массы тела – 4%**
- **Инфекции мочевыводящих путей - 3%**
- **Диарея - 3%**
- **Травма в анамнезе - 3%**
- **Другие симптомы и признаки** : тошнота, рвота, боли в животе, паховая грыжа, “острый живот”, плевральный выпот, кашель, сердечная недостаточность (при миграции опухолевого тромба из нижней полой вены в правое предсердие)



# ВОЗРАСТНОЙ СОСТАВ БОЛЬНЫХ НЕФРОБЛАСТОМОЙ



# ЛЕЧЕНИЕ НЕФРОБЛАСТОМЫ



# Лечение нефробластомы

- *Оперативное лечение*
- *Полихимиотерапия*
- *Лучевая терапия*

## *Объем лечения зависит от:*

- стадии заболевания
- возраста пациента
- гистологического варианта нефробластомы

## *Последовательность методов лечения:*

- O+ПХТ+ЛТ - **NWTS**
- ПХТ+O+ПХТ+ЛТ - **SIOP**



# Рекомендации по лечению нефробластомы

**I стадия** (БГ) – Операция, ПХТ - АСТ-D+VCR.

ЛТ - не проводится

**I стадия** (НГ) – Операция, ПХТ - АСТ-D+VCR - 6 мес.

ЛТ - не проводится

**II стадия** – (БГ) – Операция, ПХТ - АСТ-D+VCR.

ЛТ - не проводится

**III стадия** – (БГ) – Операция, ПХТ - АСТ-D+VCR+**Adr.**

**ЛТ - на ложе опухоли - 10,8 гр**

**IV стадия** – (БГ) – Операция, ПХТ - АСТ-D+VCR+Adr.

**ЛТ - на ложе опухоли - 10,8 гр**

**II-IV стадия** с диффузной анаплазией (НГ) - Операция, ПХТ

- АСТ-D+VCR+Adr+CPH. Рекомендуют - добавление ЦФ.

**Предоперационная ПХТ при больших неоперабельных**



## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ПХТ

### ПХТ при I (БГ и НГ) и II (БГ) стадиях

Винкристин 0,05 мг/кг (max 2,0 мг) 1  
день 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,15,18 недели

Дактиномицин 45  $\mu$ г/кг (max 0,5 мг) 1 д  
0, 3, 6, 9,12,15,18 недели

### ПХТ при III и IV (БГ) стадиях и II-IV (НГ) стадиях

Винкристин 0,05 мг/кг (max 2,0 мг) 1  
день 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,15,18, 21 и 24 недели

Дактиномицин 45  $\mu$ г/кг (max 0,5 мг) 1 д  
0, 6, 12,18, 24 недели

*Доксорубицин 1 мг/кг 1 день 3,9,15,21 недели (4-х час инфузия)*

**Предоперационная ПХТ - при неоперабельных опухолях**



# ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ПХТ

## ПХТ при II-IV (НГ) стадиях (по данным Green et al J.Clin.Oncol)

Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (max 2,0 мг) - 1 день

1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,13,14,19,20,26,27,32,33,39,40,45,52,53,58,  
59,65,66 недели

Дактиномицин 15  $\mu$ г/кг/день (max 0,5 мг)- 5 дней

0,13,26,39,52,65 недели

Доксорубин 20мг/м<sup>2</sup>/день - 3 дня

6,19,32,45,58 недели (4-х час инфузия)

**Циклофосфан 10мг/кг/день - 3 дня**

6,13,19,26,32,39,45,52,58,65

**Предоперационная ПХТ - при больших неоперабельных  
опухолях**



# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ НЕФРОБЛАСТОМЫ SIOP-93

- ***Предоперационная химиотерапия!***
- Операция - нефрэктомия
- Послеоперационная химиотерапия
- Лучевая терапия - при **II N+**, **III** и **IV** стадиях





# ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПХТ при НЕФРОБЛАСТОМЕ SIOP-93

**Значение предоперационной химиотерапии:**

- *Снижается риск интраоперационного разрыва опухоли.*
- *Увеличивается доля пациентов с I стадией опухоли*
- *Элиминация метастазов в легких (полная ремиссия, CR).*

## III СТАДИЯ (4 недели)

Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (max 2,0 мг) 1 день 1, 2, 3, 4 недели

Дактиномицин 15 µ/кг (max 2000 µ) 1, 2, 3 дни 1 и 3 недели



# ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПХТ при НЕФРОБЛАСТОМЕ SIOP-93

## IV СТАДИЯ (6 недель)

*Пациенты с метастазирующей нефробластомой получают дополнительно антрациклины и предоперационную ПХТ в течении 6 недель.*

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

Дактиномицин  $15 \text{ мкг/кг}$  (max 0,5 мкг) 1, 2, 3 дни 1, 3, 5 недели

Адриамицин  $50 \text{ мг/м}^2$  1 день 1, 5 недели (4-х час инфузия)

**Дети младше 6 месяцев и подростки старше 16 лет  
первично оперируются.**



# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ХИРУРГИИ

## Операция первичной опухоли

**Цель:** полное удаление опухоли, включая почечную жировую капсулу

Операция почти всегда плановая. Экстренная операция при разрыве опухоли.

**Подход:** широкая поперечная верхняя лапаротомия с продолжением разреза латерально со стороны опухоли.

**Нефрэктомия:** своевременная перевязка сосудов почек, даже при больших опухолях, вначале необходимо перевязать почечную артерию.

**Почечная вена и нижняя полая вена:** обследуются для выявления инфильтрации стенок или тромбоза. Если выявлен тромбоз, вена вскрывается и тромб удаляется.

**Надпочечник:** можно оставить, если он находится на достаточно безопасном расстоянии от опухоли.

**Мочеточник:** удаляется как можно глубже.

**Подозрительный на метастазы регион** следует обследовать, описать и удалить.

**Осмотр контрлатеральной почки:**

При подозрении на **двустороннюю опухоль** вскрыть контрлатеральное забрюшинное пространство и обследовать контрлатеральную почку.

**Лимфатические узлы:** пораженные л/у удаляются. Лимфатические узлы ворот почки, парааортальные должны быть взяты на гистологическое исследование.



# ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

- 1. ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СРЕДНЯЯ ГРУППА РИСКА ОПУХОЛИ, III СТАДИЯ (ПОРАЖЕННЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ, ОПУХОЛЬ НЕ ПОЛНОСТЬЮ РЕЗЕЦИРОВАНА, РАЗРЫВ ОПУХОЛИ);**
- 2. ВЫСОКИЙ РИСК СТАДИЯ II (ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ ПРЕОБЛАДАЮЩЕГО БЛАСТЕМНОГО ПОДТИПА);**
- 3. ВЫСОКИЙ РИСК III СТАДИЯ;**
- 4. СТАДИЯ IV.**



# ЛОКАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ ПРИ ОДНОСТОРОННЕЙ НЕФРОБЛАСТОМЕ

1. СУММАРНАЯ ОЧАГОВАЯ ДОЗА (СОД) ОБЛУЧЕНИЯ ЗАВИСИТ ОТ СТАДИИ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО
2. ДОЗА ЗА ФРАКЦИЮ – РАЗОВАЯ ОЧАГОВАЯ ДОЗА (РОД) ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ВОЗРАСТОМ РЕБЕНКА И ОБЪЕМОМ ОБЛУЧЕНИЯ (СТАНДАРТНО РОД – **1,8 ГР**).
3. СТАДИЯ III, СРЕДНИЙ РИСК - СОД **14,4 ГР**. ПРИ МАКРОСКОПИЧЕСКОЙ ОСТАТОЧНОЙ ОПУХОЛИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПОДВОДЯТ **10,8 ГР** ДО ОБЩЕЙ СОД-**25,5 ГР**..
4. СТАДИЯ II И III, ВЫСОКИЙ РИСК: **25,2 ГР**
5. ПРИ МАКРОСКОПИЧЕСКОЙ ОСТАТОЧНОЙ ОПУХОЛИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ДОПОЛНИТЕЛЬНО **10,8 ГР**



# ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

## Стадия II N+ и III (SIOP-93) I стадия – не облучается:

- Низкая и средняя злокачественность – 15 гр на ложе опухоли и дополнительно 15 гр парааортально и на ворота почки (СОД 30 гр).
- Высокая злокачественность - 30 гр на ложе опухоли, при наличии остаточной опухоли – дополнительно 5 грей (СОД 35 гр).
- Стадия III низкой и средней злокачественности с остаточной опухолью после операции – 15 гр на ложе опухоли и дополнительно 15 гр на остаточную опухоль (СОД 30 гр).
- Обсеменение перитонеальное или разорвавшаяся опухоль облучение всего живота - 20 гр и дополнительно на остаточную опухоль или пораженные лимфоузлы – 15-10 гр (СОД 30 – 35 гр).

Разовая доза – 1,8- 2,0 гр, при большом объеме облучения – 1,5 гр

- Длительность облучения – 15 – 20 дней.



# ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ

## Облучение метастазов в легкие

- Облучение проводится на оба легких, даже при одностороннем поражении (избежать асимметрию роста грудной клетки).
- СОД – 15 грей на оба легких, разовая доза – 1,5 грей. Дополнительно 5-10 грей при остаточных метастазах после операции и ХТ, младше 1 года - 12 гр.
- Длительность облучения – 12 дней.
- Антимикробная профилактика – бисептол в течение 12 мес.

## Облучение метастазов в печень

- Облучение всей печени в дозе 20 гр и дополнительно 10 гр локально на остаточные метастазы после операции и ХТ.
- Разовая доза – 1,5 гр.



# Послеоперационная ПХТ- СИОР-93

Проводится в соответствии со стадией, установленной при операции и данными гистологии

( начинается не позднее 4-го дня после операции)

## Низкая злокачественность (благоприятная гистология):

- I стадия: лечение не проводится.
- II и III стадии: лечение как при средней злокачественности.

## Средняя злокачественность (стандартная гистология):

послеоперационная ХТ зависит от стадии - VCR и АСТ-D или дополнительно - Адриамицин.

- I стадия: 3 блока АСТ-D/VCR (при объеме опухоли  $\leq 500$  мл)
- II и III стадии: АСТ-D/VCR и Адриамицин в течение 28 недель
- При II и III стадии с поражением л/узлов дополнительно проводится ЛТ





# Послеоперационная ХТ- СИОР-93

Проводится в соответствии со стадией, установленной при операции и данными гистологии и начинается *не позднее 4-го дня после операции*

## Высокая злокачественность (неблагоприятная гистология):

- Все пациенты (кроме I стадии) получают химиотерапию - Адриамицин, Ифосфамид, VP-16 и Карбоплатин в течение 34 недель.
- **I стадия: ПХТ по схеме AVD:**  
Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (max 2,0 мг) 1 д 1,2,3,4,5,6 недели  
Дактиномицин 15 µ/кг (max 0,5 µ) 1, 2, 3 дни 1, 3, 5 недели  
Адриамицин 50 мг/м<sup>2</sup> 1 день 1, 5 недели (4-х час инфузия)
- **IV Стадия (инициально с метастазами):** послеоперационная ПХТ соответствует послеоперационной стадии (к моменту операции больше не выявляются метастазы).

При неполной элиминации метастазов - лечение по протоколу для неблагоприятной гистологии

При атонии кишечника введение VCR должно откладываться



# ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ПХТ СИОР-93

## I СТАДИЯ НЕФРОБЛАСТОМЫ

**Винкристин** 1,5 мг/м<sup>2</sup> (max 2,0 мг) 1 день 1, 2, 3, 4, 10, 11, 17, 18 нед

**Дактиномицин** 15 µ/кг (max 2000 µ) 1, 2, 3, 4, 5 дни 2, 10, 17 недели

## II-III СТАДИИ НЕФРОБЛАСТОМЫ

**Винкристин** 1,5 мг/м<sup>2</sup> (max 2,0 мг) 1 день

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 / 11, 12/ 14, 15 /17, 18 / 20, 21 / 23, 24 / 26, 27, 28 нед

**Дактиномицин** 15 µ/кг (max 2000 µ) 1, 2, 3, 4, 5 дни

4, 8, 14, 20, 26 недели

**Адриамицин** 50 мг/м<sup>2</sup> (max Σ 400 мг/м<sup>2</sup>) 1 день

2, 6, 11, 17, 23 недели (в виде 4-х часовой инфузии)



## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ПХТ ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ СИОР-93

**Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup>** 1-часовая инфузия 1, 2, 3, 4, 5 дни  
1, 7, 13, 19, 25, 31 недели (max кумулятивная доза 3000 мг/м<sup>2</sup>)

**Карбоплатин 600 мг/м<sup>2</sup>** 4-часовая инфузия 1 день  
1, 7, 13, 19, 25, 31 недели

**Адриамицин 50 мг/м<sup>2</sup>** 6-часовая инфузия 1 день  
4, 10, 16, 22, 28, 34 недели

**Ифосфамид 3 г/м<sup>2</sup>** 3-часовая инфузия 1, 2 дни  
4, 10, 16, 22, 28, 34 недели (max кумулятивная доза 36 г/м<sup>2</sup>)

В 2001 г вместо Ифо – ЦФ 450 мг/кв.м. 1,2,3 дни 1,7,13,19,25 и 31 нед.

Параллельно с послеоперационной ПХТ для II-IV стадий  
проводится **лучевая терапия**

При *правосторонней опухоли и/или большом объеме*  
облучения, во время и в 1-ом курсе после облучения дозы  
редуцируются на 1/3.



# Послеоперационная ХТ IV стадии SIOP-93

**Послеоперационная ХТ** проводится после операции и резекции пульмональных или экстрапульмональных MTS в зависимости от стадии, наличия MTS и гистологии

**Ветвь А:** все MTS полностью санированы (все MTS полностью исчезли или полностью удалены, средняя злокачественность (стандартная гистология).

Послеоперационная ХТ проводится в соответствии с локальной стадией (не менее II N-)

**Стадия I и II N- : терапия соответственно стадии II N-**

**Стадия II N+ и III: терапия соответственно стадии II N+/III**

**При стадии II N + и III параллельно ХТ проводится облучение живота.**

**Ветвь В:** неоперабельные или частично удаленные MTS или высокая злокачественность.

**Послеоперационная ХТ не соответствует локальной стадии.**

- Лечение соответственно схеме для высокой злокачественности
- При пульмональных MTS параллельно ХТ проводится облучение легких, а затем абдоминальное облучение.
- При экстрапульмональных MTS проводится такая же ХТ, как и при легочных MTS. Первичная опухоль и MTS должны быть максимально удалены. Остаточная опухоль или MTS облучаются.



# МОДИФИКАЦИЯ ДОЗ ХИМИОПРЕПАРАТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПХТ

## Дозы цитостатиков редуцируются на 1/3, если

- масса ребенка менее 12 кг
- при большой правосторонней опухоли и/или опухоль с тромбом в нижней полой вене
- если развились побочные эффекты химиотерапии:
  - падение лейкоцитов ниже 1500
  - снижение гранулоцитов ниже 1000 с мукозитом и лихорадкой или мукозитом
  - тромбоцитопения ниже 50.000 и/или кровотечение и/или явное увеличение печени

Для предупреждения гепатотоксичности необходимо назначить малые дозы гепарина



# Выживаемость больных нефробластомой

*Выживаемость зависит от стадии заболевания:*

Стадия I – более 90%

Стадия II – 90%

Стадия III – 80%

Стадия IV – 60%

«Благоприятная гистология» без поражения л/у – 85-90%

«Благоприятная гистология» с поражением л/у – 50-60%

«Неблагоприятная гистология» без поражения л/у – 40-50%

«Неблагоприятная гистология» с поражением л/у – 10-15%



## 2-х сторонняя нефробластома

- **Синхронное или метасинхронное развитие опухоли в брюшной полости**
- **Сопутствующая патология:** гипертония, аниридия, урогенитальные аномалии, дисплазия почек, нодулярный или диффузный нефробластоматоз
- **Гистология:** обычно благоприятная
- **Факторы прогноза:**
  - **возраст** - младше 2-х лет имеют лучший прогноз;
  - **стадия** - I и II стадии - выживаемость 85%, III и IV стадии - 0%;
  - **синхронно растущие опухоли имеют лучший прогноз, чем метасинхронные.**



# Лечение 2-х сторонней нефробластомы

- ***Условия проведения терапии:***

- максимальное сохранение почечной ткани

- частичная нефрэктомия с удалением опухоли

***ПХТ проводится в соответствии со стадией  
и гистологией***





# Лечение рецидива нефробластомы

## *1 группа с благоприятными факторами:*

**БГ, 1 стадия, 1 линия ПХТ - ВК+АКТ-Д, ЛТ - не применялась, рецидив выявлен 12 мес после установления диагноза.**

### *ПХТ 2-й линии включает:*

**Винкрестин 0,05 мг/кг (max 2,0 мг) 1 день**

**1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,15,18, 21 и 24 недели**

**Дактиномицин 45  $\mu$ г/кг (max 0,5 мг) 1 д 0, 6, 12,18, 24 недели**

**Доксорубин 1 мг/кг 1 день 3,9,15,21 недели (4-х час инфузия)**

***Легочные mts - ПХТ+ЛТ на оба легких***

***Метастазы в печень - частичная гепатэктомия+ЛТ+ПХТ***

***Локальный рецидив - удаление опухоли+ЛТ (локально)+ПХТ***



# Лечение рецидива нефробластомы

## **2 группа с неблагоприятными факторами**

**НГ, 1 линия ПХТ - ВК+АКТ-д+АДРИАМИЦИН, ЛТ +, рецидив выявлен менее 12 мес после диагноза.**

**ПХТ 2-й линии включает 2 курса ПХТ с интервалом 3 недели :**

**Этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> 1-часовая инфузия 1, 2, 3, 4, 5 дни**

**Карбоплатин 160 мг/м<sup>2</sup> 1-5 дни 4-часовая инфузия**

**Циклофосфан 200 мг/м<sup>2</sup> 1-5 дни**

**При возможности выполняется операция и ЛТ**

**В послеоперационном периоде - ВДХТ с ТПСК**

### **ВДХТ:**

**Этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> -7,-6,-5,-4,-3 дни**

**Карбоплатин 4 мг/м/мин/мл -7,-6,-5,-4,-3 дни**

**Мелфалан 180 мг/м<sup>2</sup> - 2 день**



# Отдаленные последствия у излеченных больных

- Лучевые нефриты (альбуминурия, гематурия, гипертония)
- Нарушение роста (сколиоз, деформация таза)
- Хронический гепатит В, С, Д
- Хронический энтерит, цистит, эндокринологические нарушения, нарушение функции легких, кардиомапатия – редко
- Ототоксичность у пациентов, получающих карбоплатин
- Вторичные опухоли (при применении алкилирующих агентов, эпиподофиллотоксинов, антрациклинов и лучевой терапии).



# Результаты лечения больных с рецидивом нефробластомы

Стадия (БГ)	2-х летняя EFS при рецидиве	4-х летняя OS при рецидиве
I	89	95,6
II	87,4	91,1
III	82	90,9
IV	79	80,9