

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

НЕФРОБЛАСТОМА У ДЕТЕЙ

ПРОФЕССОР В.К.КОСЕНОК, 2020 ГОД



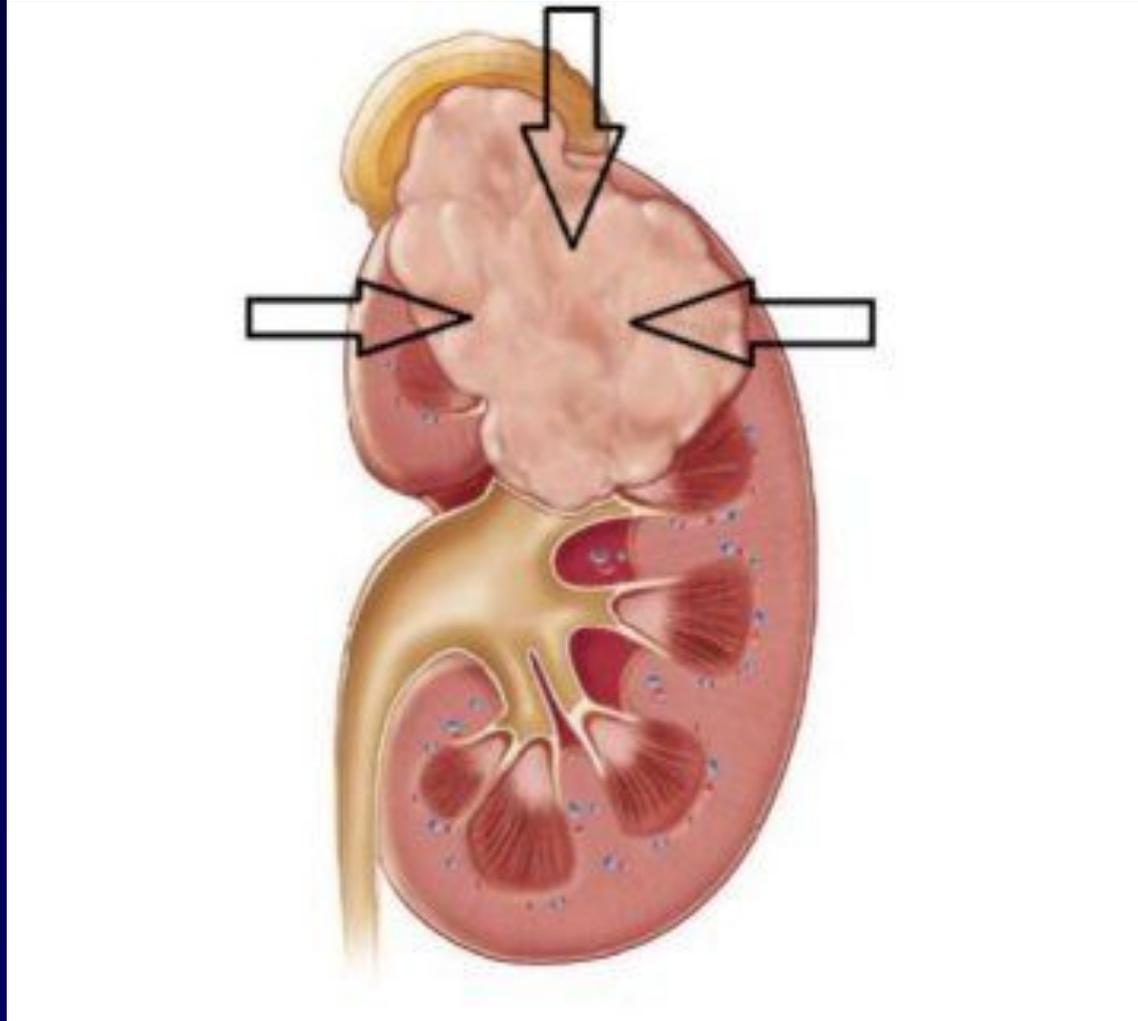
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ НЕФРОБЛАСТОМА

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, гипоспадия, 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 BECKWITH/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**

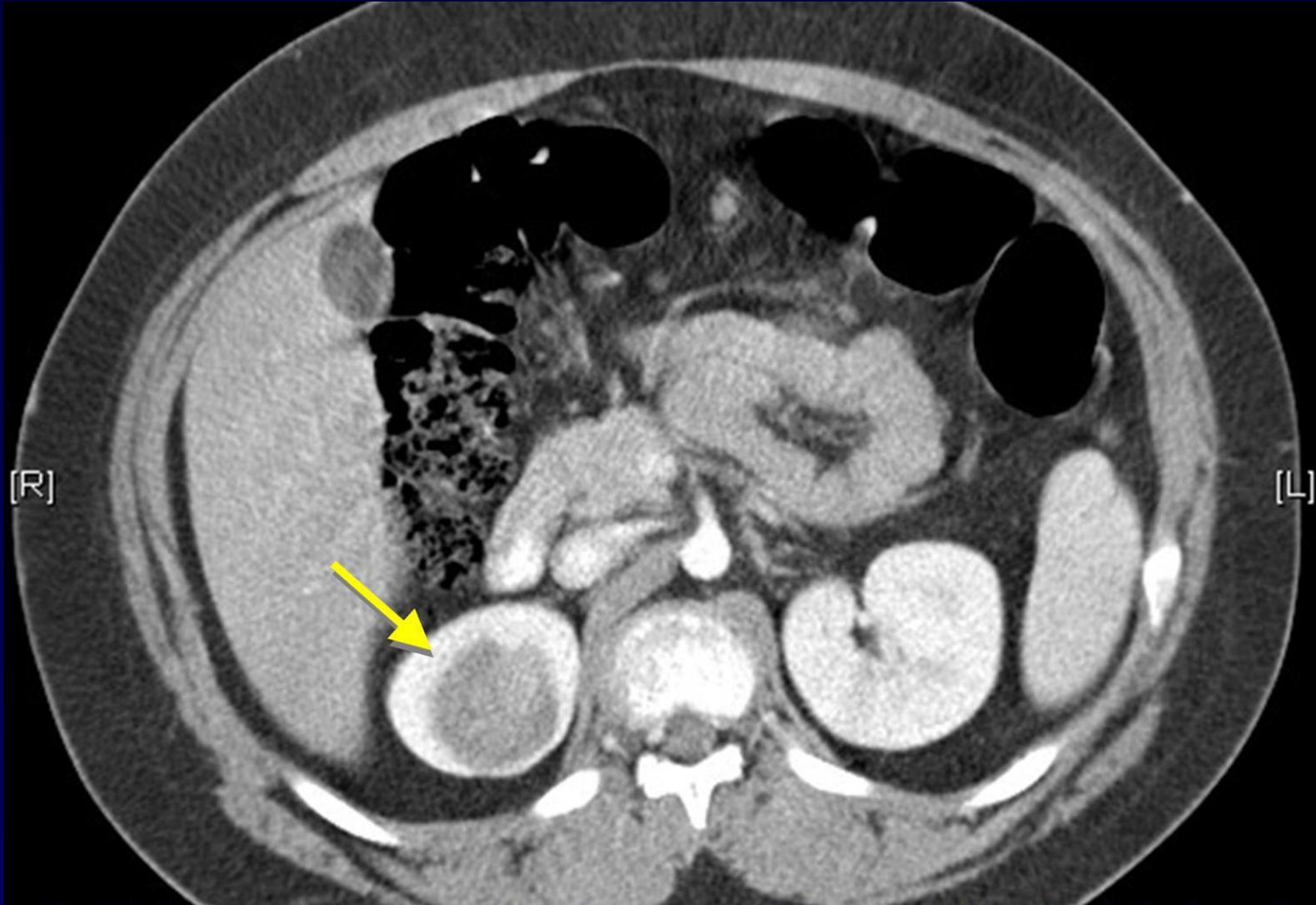
ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **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



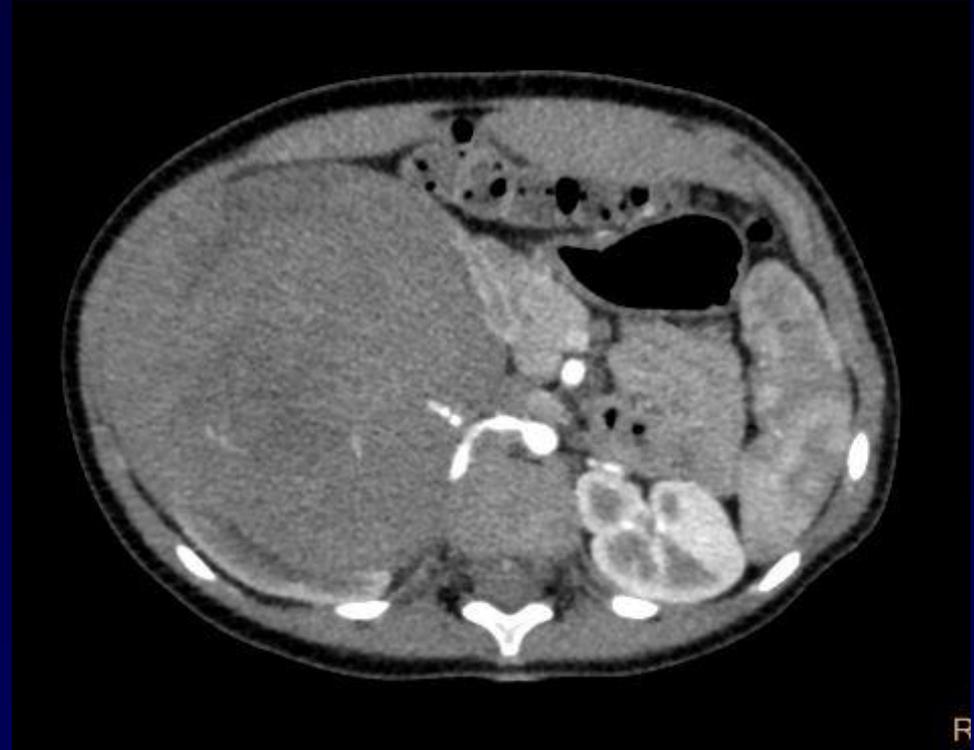


МСК РЕКОНСТРУКЦИЯ – 3D



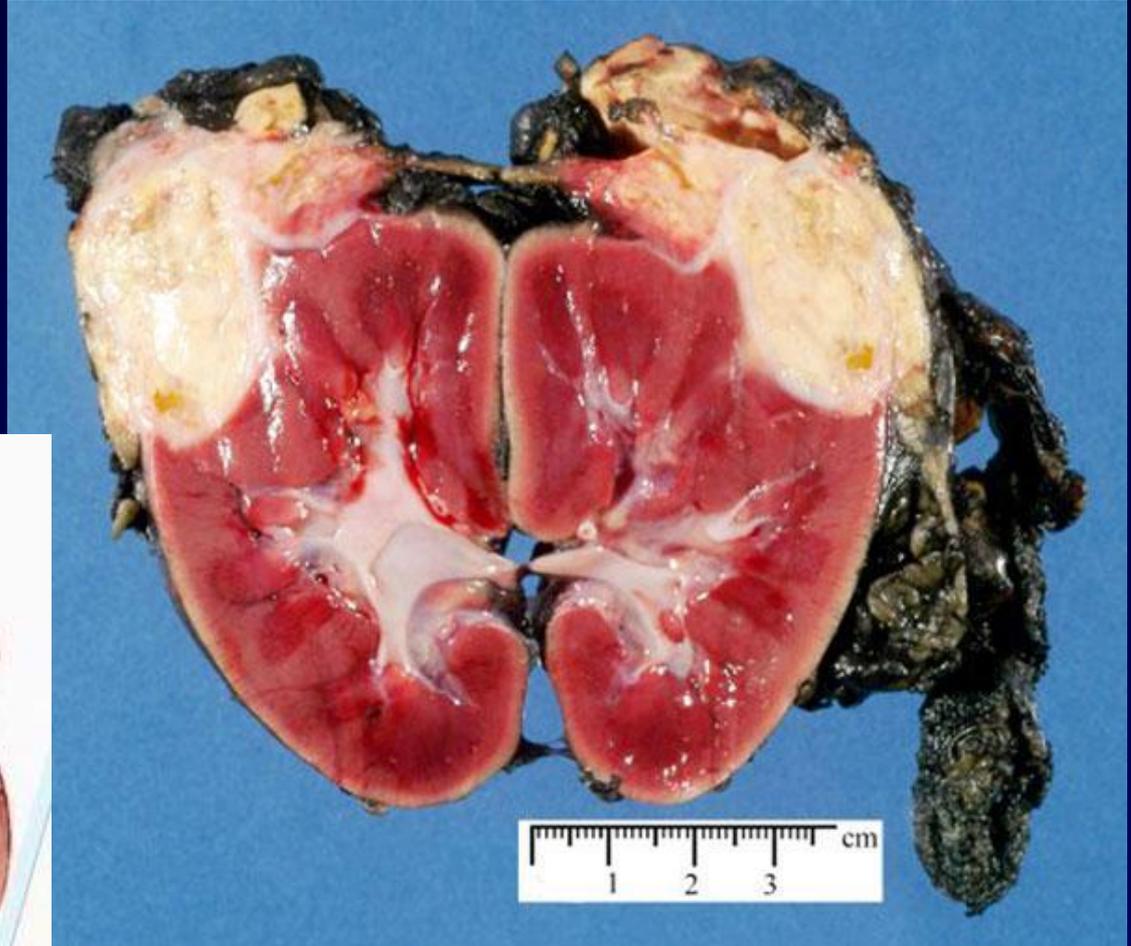
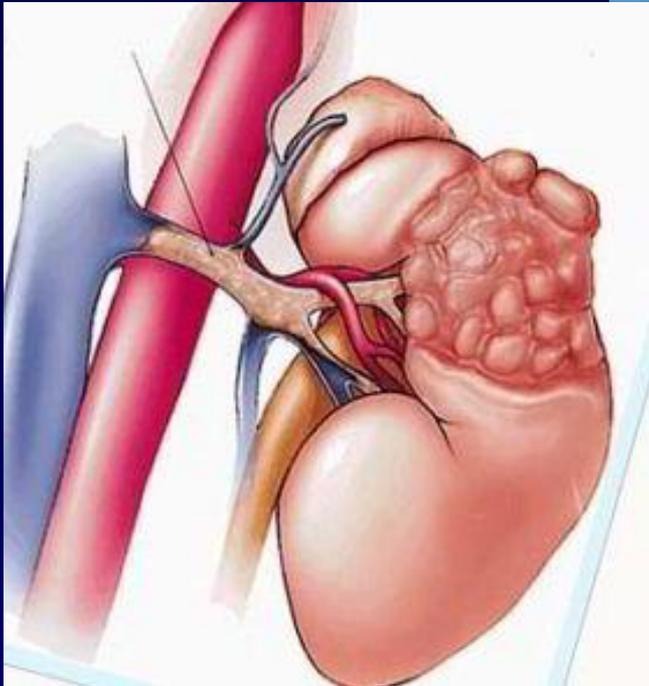


НЕФРОБЛАСТОМА СПРАВА



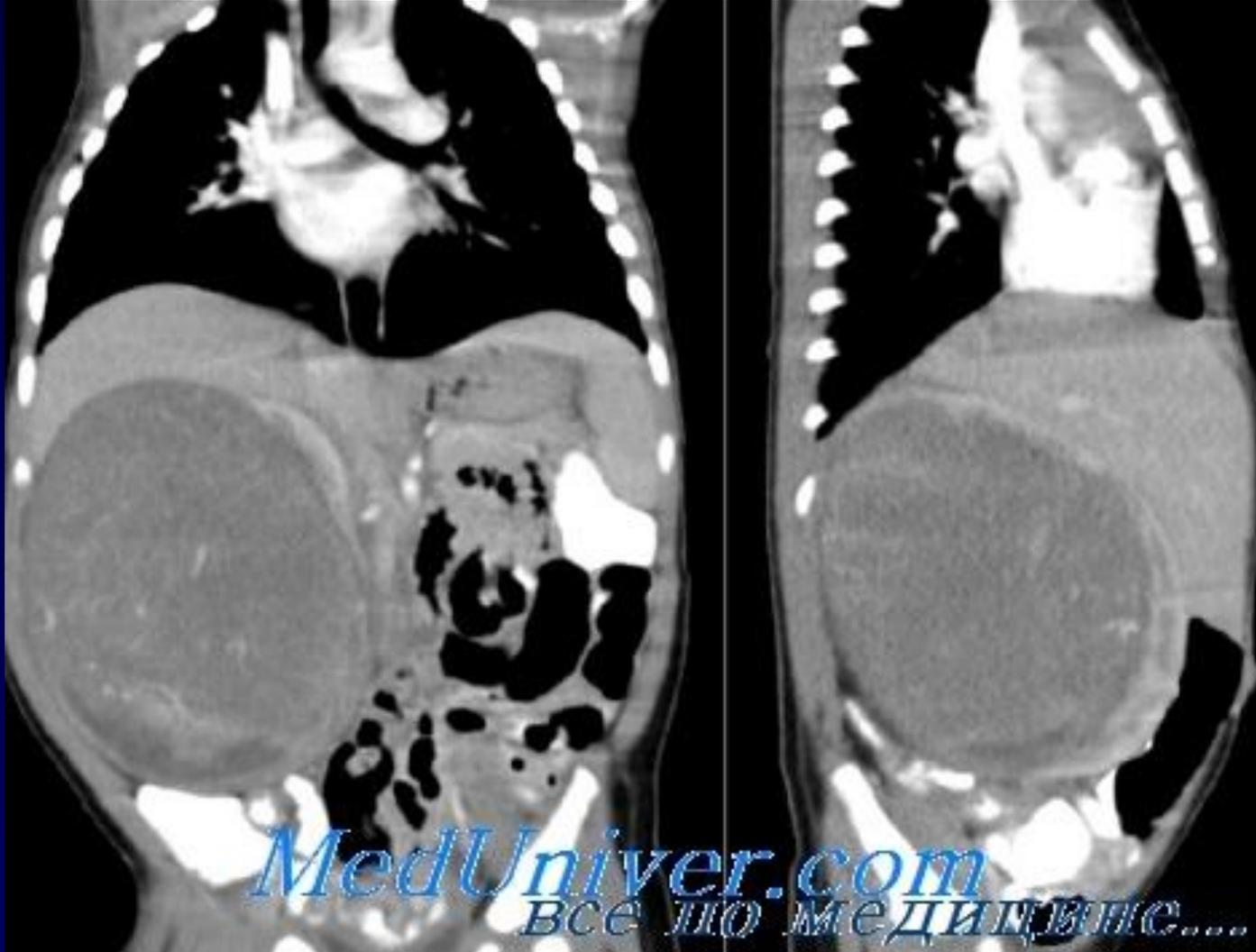


ЛОКАЛИЗАЦИЯ НЕФРОБЛАСОМЫ





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 μ 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 μ 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/м² (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 μ г/кг/день (max 0,5 мг)- 5 дней

0,13,26,39,52,65 недели

Доксорубин 20мг/м²/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/м² (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 мкг/кг (max 0,5 мкг) 1, 2, 3 дни 1, 3, 5 недели

Адриамицин 50 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 ≤ 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/м² (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/м² 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/м² (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/м² (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/м² (max Σ 400 мг/м²) 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/м² 1-часовая инфузия 1, 2, 3, 4, 5 дни
1, 7, 13, 19, 25, 31 недели (max кумулятивная доза 3000 мг/м²)

Карбоплатин 600 мг/м² 4-часовая инфузия 1 день
1, 7, 13, 19, 25, 31 недели

Адриамицин 50 мг/м² 6-часовая инфузия 1 день
4, 10, 16, 22, 28, 34 недели

Ифосфамид 3 г/м² 3-часовая инфузия 1, 2 дни
4, 10, 16, 22, 28, 34 недели (max кумулятивная доза 36 г/м²)

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:

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 μ 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)

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/м² 1-часовая инфузия 1, 2, 3, 4, 5 дни

Карбоплатин 160 мг/м² 1-5 дни 4-часовая инфузия

Циклофосфан 200 мг/м² 1-5 дни

При возможности выполняется операция и ЛТ

В послеоперационном периоде - ВДХТ с ТПСК

ВДХТ:

Этопозид 200 мг/м² -7,-6,-5,-4,-3 дни

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

Мелфалан 180 мг/м² - 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 |