

Диссеминированная форма билатеральной нефробластомы в сочетании с нефробластоматозом у ребенка 4 лет

Т.А. Шароев, А.П. Казанцев, И.Н. Соколова, В.Н. Козлова

*НИИ детской онкологии и гематологии, НИИ клинической онкологии
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, кафедра детской онкологии РМАПО*

Нефробластома (опухоль Вильмса) занимает 5—6-е место (приблизительно 7%) в структуре злокачественных новообразований у детей и является одной из самых частых солидных опухолей. Наряду с односторонним поражением почек в 5—10% всех случаев злокачественных опухолей почек у детей регистрируется двусторонняя нефробластома. Билатеральная нефробластома (БН) — редкое заболевание, вот почему каждый новый случай двустороннего поражения почек даже у специалистов-онкологов вызывает определенные трудности при выборе тактики лечения.

Обычно нефробластома развивается у детей на фоне общего благополучия. Однако в 10% случаев опухоль встречается у детей с пороками развития [5,6].

Фенотип, ассоциированный с опухолью Вильмса, можно охарактеризовать как синдром избыточного роста или же, напротив, как 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 — Беквита—Видемана (Beckwith — Wiedemann) и гемигипертрофии — связаны с опухолью Вильмса. У больных детей выявляются также пороки развития мочеполовой системы, задержка психического развития, катаракта, микроцефалия и др. Особое значение для урологов, педиатров и детских онкологов имеет связь между нефробластомой и пороками развития мочеполовой системы — гипоспадией, крипторхизмом, сращением почек. Мочеполовые аномалии обнаруживаются приблизительно у 4,5—7,5% пациентов с унилатеральной опухолью Вильмса и до 13,4% пациентов с билатеральной патологией [4]. Таким образом, у детей с нефробластомой наиболее частыми являются аномалии развития мочеполового тракта, скелета и глаз. 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 ее генезе. В совокупности указанные синдромы предрасполагают к возникновению боль-

шей части наследственно детерминированных нефробластом.

Некоторые неопухолевые процессы напоминают опухоли почек как клинически, так и морфологически. Нарушения развития почек могут приводить к тому, что в них сохраняются элементы примитивной почечной ткани, которые могут быть ошибочно приняты за нефробластические опухоли. Согласно Международной гистологической классификации опухолей почек к таким неопухолевым (или опухолеподобным) процессам относят: персистирующую почечную бластему, массивную почечную бластему, почечный дисгенез, сосудистые пороки развития, кисты, гиперплазии канальцев, ксантогранулематозный пиелонефрит, малакоплакию и др. [1].

Наиболее часто среди опухолеподобных процессов, симулирующих нефробластому, встречается массивная почечная бластема, известная также под названием «нефробластоматоз» («гиперпластическая почечная бластема»). При этом могут развиваться различные варианты патологической дифференцировки метанефрогенной бластемы: процесс может касаться только небольшой группы клеток, и тогда в нормальной почке доношенного новорожденного или ребенка нескольких лет жизни видны участки недифференцированной метанефрогенной бластемы с дифференцировкой нефронов [3]. Если в процесс вовлекается большая часть почки, то наблюдается состояние, которое Nowa и Holman (1961) назвали нефробластоматозом [2].

Основные трудности, возникающие при лечении больных БН, связаны с объемом поражения органа, сниженной функцией почек, наличием регионарных и отдаленных метастазов. Поскольку диагноз двустороннего поражения почек предполагает органосохраняющее лечение (в разных объемах), изначально в программу терапии включают хирургический этап в виде органосохраняющей операции. Иногда это нефрэктомия с одной стороны и резекция почки с другой. В ряде случаев речь идет о двусторонней резекции, что чрезвычайно привлекательно с точки зрения дальнейшего качества жизни пациента, но, к сожалению, не всегда выполнимо. Наконец возникают ситуации,

когда органосохраняющие операции выполнить невозможно. Положение еще более усугубляется, если, помимо тотального поражения почек, у пациента обнаруживаются множественные метастазы. Понятно, что лечение последней группы больных представляет наибольшие трудности. До недавнего времени такие пациенты считались безнадежными и получали паллиативные курсы химиотерапии и симптоматическое лечение.

В этой связи представляет интерес наше наблюдение.

Больной П., 3 лет, наблюдается в клинике НИИ детской онкологии и гематологии с августа 2004 г. Клинический диагноз: БН, стадия IV b ($T_4N_1M_1$), метастазы в забрюшинные лимфатические узлы и легкие (классификация по системе TNM/рTNM, 1987 г., 4-е издание, пересмотр 1992 г., с TNM добавлениями 1993 г.). В классификации по системе TNM БН отнесены к IV b стадии, что не дает представления о степени поражения отделов почки. В нашем институте создана рабочая классификация, позволяющая детализировать объем опухолевой патологии при БН: Va стадия (поражение одного из полюсов обеих почек); Vb стадия — тотальное или субтотальное поражение одной почки и одного из полюсов второй почки и Vc стадия — тотальное или субтотальное поражение обеих почек. На основании распространенности опухолевого процесса в почках у больного диагностирована Vb стадия (тотальное поражение обеих почек).

Из анамнеза известно, что в августе 2002 г. при плановом осмотре у педиатра отмечено увеличение левой половины живота. Ребенок был госпитализирован в ДКГБ № 7 г. Москвы, где после проведенного обследования (ультразвуковая компьютерная томография — УЗКТ, рентгеновская компьютерная томография — РКТ брюшной полости, внутривенная урография) поставлен диагноз: поликистоз почек. В ноябре 2003 г. при контрольном обследовании в институте урологии заподозрено опухолевое поражение обеих почек. Направлен в НИИ детской онкологии и гематологии, где диагностирована БН. Данных, указывающих на наличие метастазов, не было. От предложенного лечения родители отказались. Спустя 6 мес, ввиду ухудшения состояния ребенка (нарастание слабости, адинамии, увеличение объема живота), мать повторно обратилась в наш институт. У мальчика отмечены гематурия, рост опухолевых образований обеих почек, и он госпитализирован.

При поступлении состояние пациента тяжелое из-за основного заболевания, опухолевой интоксикации. Живот резко увеличен, деформирован вследствие опухолевого поражения обеих почек (рис. 1).

По данным УЗКТ и КТ-ангиографии органов брюшной полости, забрюшинного пространства от 16.08.04 правая почка увеличена до 11,9 x 6,2 x 5,4 см. В ее паренхиме — множественные опухолевые узлы (1,9—2,1 см). К воротам почки, печени прилежит узел размером 6,3 x 6,0 x 5,6 см. Левая почка буристая, с множественными узлами в паренхиме от 4,4 до 7,5 см в диаметре (рис. 2).

В воротах почки — 2 лимфатических узла размером 3,8 x 3,2 и 2,8 x 2,5 см. Паракавально и парааортально располагаются множественные увеличенные лимфатические узлы диаметром до 3,0 см.

По данным рентгенографии и КТ органов грудной клетки в обоих легких — множественные округлые метастатические тени размером от 0,8 до 4 см (рис. 3).

Ребенок консультирован генетиком. Обращает на себя внимание, что ребенок родился от 2-й беременности (1-я беременность — медицинский аборт), протекавшей на фоне уреаплазмоза. На 29—30-й неделе беременности мать получала антибактериальную терапию. Роды в срок, крупный плод (масса тела при рождении — 3850 г, длина — 53 см). Закричал сразу. На первом году жизни отмечалась быстрая прибавка в весе и росте: к 6 мес масса составила 10 кг 600 г, рост — 73 см. Яички опустились в мошонку самопроизвольно в возрас-

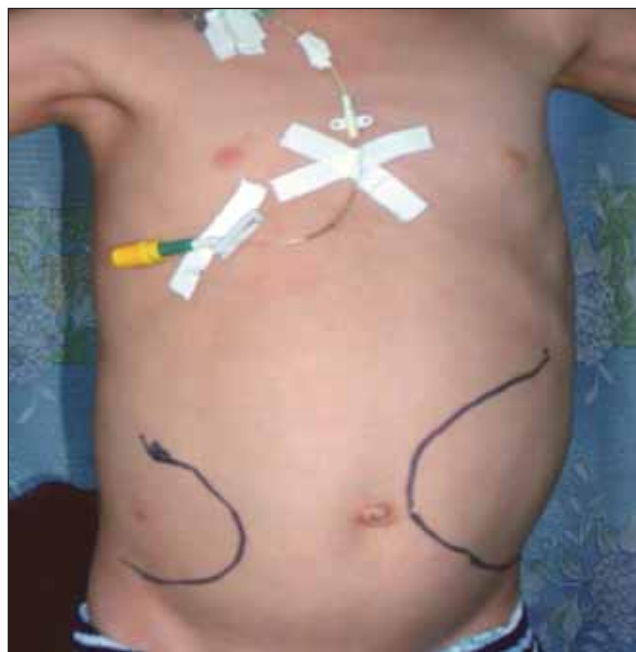


Рис. 1. Больной П., 3 лет, с БН. Обозначены границы пальпируемых опухолей почек

те 4 мес. Психомоторное развитие соответствовало возрасту. К году мать стала замечать увеличение живота, при УЗИ органов брюшной полости выявлены увеличенные почки, печень, селезенка. В 1 год 4 мес при рентгенографии органов грудной клетки по поводу пневмонии выявлено увеличение размеров сердца. В возрасте 2 лет 4 мес масса тела — 17 кг 500 г, рост — 93 см, окружность головы 48 см. Фенотип: западение переносицы, короткий нос, приподнятая верхняя губа, прикус и язык без особенностей. Наблюдались мышечная гипотония. По данным фенотипа отмечены пре- и постнатальная макросомия, висцеромегалия, билатеральный нефробластоматоз с полифокусной нефробластомой (опухоль Вильмса), мышечная гипотония. Имеющиеся признаки ассоциируются с синдромом Перлмана и Беквита — Видемана. Данный случай в родослов-

ной единственный, родители не являются кровными родственниками. С целью дифференциальной диагностики проведено цито- и молекулярно-генетическое исследование кариотипа и локуса хромосомы 11p15.5, в котором локализовано несколько импринтированных генов: *KvLQT (LIT1)*, *IGF2*. Генетические и эпигенетические мутации в данном локусе ответственны за синдром Беквита — Видемана. Кариотип 46, XY, 21 ps+ (вариант нормы). При молекулярно-генетическом исследовании не выявлено мутаций, ассоциированных с синдромом Беквита — Видемана: однородительской дисомии и нарушения метилирования в генах *KvLQT (LIT1)*, *IGF2*. Также отсутствовали дизморфии лица (макроглоссия, нарушение прикуса) и ушных раковин (кожные втяжения и «насечки»), характерные для синдрома Беквита—Видемана. Синдром Перлмана впервые описан в 1973 г. как семейный синдром билатерального нефробластоматоза в сочетании (или без) с опухолью

их почек практически не изменились. В связи с этим проведена ПХТ вепезидом 100 мг/м^2 — в 1—5-й дни; голоксаном $1,8 \text{ г/м}^2$ — 1—5-й дни.

При рентгенографии органов грудной клетки — картина без изменений; при УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства — также без существенной динамики, однако отмечено некоторое уменьшение метастатических увеличенных парааортальных лимфатических узлов.

Проведено еще два курса ПХТ вепезидом и голоксаном с добавлением карбоплатина (100 мг/м^2 , в 1—5-й дни).

При обследовании в динамике, по данным рентгенографии и РКТ органов грудной клетки, УЗИ и РКТ брюшной полости и забрюшинного пространства, а также РКТ-ангиографии выявлены множественные патологические образования в обеих почках, преимущественно гипо- и аваскулярные. В левой почке — патологические образования диамет-



Рис. 2. Компьютерная ангиограмма. Множественные опухолевые узлы в обеих почках

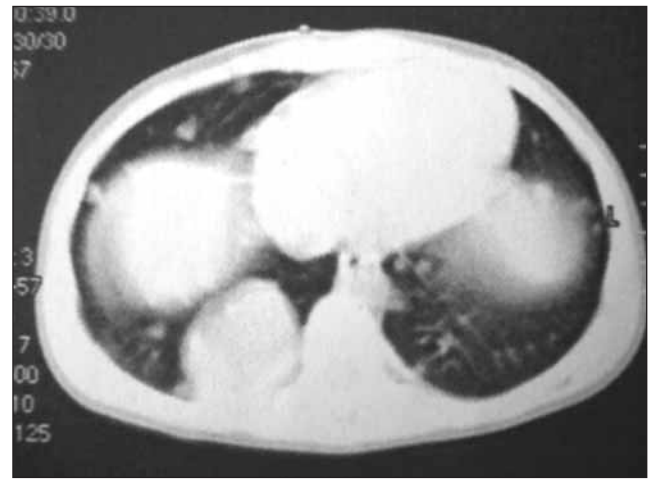


Рис. 3. КТ легких (до лечения). Множественные метастазы БН в легкие

Вильмса, макросомией, необычным лицом и ранней летальностью. Тип наследования — аутосомно-рецессивный [7].

Таким образом, у ребенка выявлена билатеральная полифокусная нефробластома (опухоль Вильмса) на фоне выраженного нефробластоматоза и необычного фенотипа.

По данным динамической реносцинтиграфии функция обеих почек как концентрационная, так и выделительная оставалась удовлетворительной.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, на первом этапе лечения проведена предоперационная полихимиотерапия (ПХТ) по Российско-американскому протоколу лечения нефробластомы III-IV стадии препаратами: винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ — в 1, 8, 15, 21, 28, 35-й дни; дактиномицин 1200 мкг/м^2 — в 1-й и 21-й дни; адриамицин 50 мг/м^2 — в 1-й и 21-й дни.

На фоне ПХТ отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения числа и размеров метастатических теней в легких. Однако размеры первичной опухоли обе-

ром до 5,0 см по внутренней и задней поверхности в верхней половине органа. В области ворот почки определялось низкоплотное образование размером до 3,0 см. По наружнозадней поверхности нижней трети — множественные очаги в виде пласта толщиной до 3,0 см. В правой почке в нижнем полюсе — образование до 2,5 см; по наружной поверхности в средней трети — до 2,8 см в поперечнике. Чашечно-лоханочная система правой почки деформирована, просвет мочеточника не изменен. Лимфатические узлы не увеличены. В нижней доле правого легкого выявлено единственное очаговое образование $1,4 \times 0,9 \text{ см}$.

По данным динамической реносцинтиграфии функция почек удовлетворительная. Уровень креатинина и мочевины — в пределах нормы.

После консилиума врачей хирургического отдела было решено на первом этапе выполнить резекцию менее пораженной правой почки.

23.12 под интубационным наркозом произведена срединная лапаротомия: правая почка — размером $12,0 \times 7,0 \times 3,5 \text{ см}$,

с множественными опухолевыми узлами: в верхнем полюсе ее величина достигала 3,5 × 3,0 × 2,5 см, в средненижнем отделе по латеральной поверхности — 4,0 × 3,0 × 2,0 см. Также определялись мелкие узелки до 1,0—1,2 см. Выделена сосудистая ножка почки, представленная 2 почечными артериями и венами. После пальцевого пережатия сосудистой ножки произведена резекция 2 крупных узлов в пределах видимых здоровых тканей. Время пережатия ножки — 8 мин. Удалены подкапсульные мелкие узлы диаметром 1,0—1,2 см и околопочечная клетчатка. Выполнено ушивание дефекта паренхимы П-образными швами с прикрытием швов гемостатическим материалом — тахокомбом. Послеоперационный период протекал гладко. Швы сняты на 10-е сутки. Заживление раны — первичным натяжением. В послеоперационном периоде уровень креатинина и мочевины крови в норме, диурез адекватный.

По данным гистологического исследования в почке обнаружена картина нефробластоматоза в фазе «расцвета», представленного канальцами, образованными мелкими гиперхромными клетками с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением и участками типа аденоматоза из клеток со светлыми ядрами, мелкими ядрышками. На этом фоне в одном из срезов имелись микроочаги с признаками малигнизации по типу опухоли Вильмса, представленные канальцами из цилиндрического эпителия со слабым полиморфизмом, отдаленными типичными митозами.

Спустя 26 дней после операции на правой почки и восстановления ее функции, что подтверждено данными реносцинтиграфии, выполнен второй хирургический этап — резекция левой почки.

18.01.05 под интубационным наркозом произведены срединная релапаротомия, резекция левой почки по поводу опухолевых узлов. Правая, ранее оперированная, почка пальпаторно без признаков патологии, опухолевые узлы не обнаружены. Левая почка размером 16,0 × 7,0 × 5,0 см, поверхность ее пестрая. В области среднего отдела передней поверхности почки — опухолевый узел величиной до 1,0 см. Выполнено его электрохирургическое удаление. В области нижнего полюса имеются 3 опухолевых узла диаметром от 0,5 до 1,0 см, с тонкой капсулой, через рез которую просвечивает жидкостное содержимое. В области ворот почки — опухолевый узел размером до 3,0 см. Острым путем, электрогной, после предварительного пальцевого пережатия сосудистой ножки почки выполнена резекция нижнего полюса органа. Наложены П-образные швы на зону резекции. Время пережатия сосудистой ножки — 3 мин. Удален опухолевый узел из ворот почки. Отмечена непосредственная близость

опухоли к левой почечной вене. Раневая поверхность почки прикрыта тахокомбом. Послеоперационный период протекал гладко. Швы сняты на 10-е сутки. Заживление раны первичным натяжением. Получал антибактериальную, противовоспалительную, противогрибковую, витаминотерапию, симптоматическое лечение. Признаков почечной недостаточности как в ближайшем, так и отдаленном послеоперационном периоде не отмечено. Уровень креатинина и мочевины в норме.

При плановом гистологическом исследовании в удаленных опухолевых узлах — картина нефробластоматоза с фокусами нефробластомы типичного строения.

В послеоперационном периоде проведено облучение легких в СОД 12 Гр и брюшной полости в СОД 10,8 Гр. Послеоперационная ПХТ включала 6 курсов: винкристин 1,5 мг/м² — в 1-й день; дактиномицин 1200 мкг/м² в 1-й день; циклофосфан 600 мг/м² в 1—2-й дни.

Контрольная рентгенография и КТ метастазы в легких не выявили. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии без признаков рецидива заболевания. Функция оперированных почек по данным динамической сцинтиграфии удовлетворительная. После окончания программы химиотерапии мальчик будет находиться под наблюдением поликлиники НИИ детской онкологии и гематологии и участкового педиатра.

Мы считаем важным подчеркнуть, что:

- все больные БН подлежат специальному лечению независимо от стадии заболевания (объема поражения почек, наличия регионарных и/или отдаленных метастазов);
- наличие нефробластоматоза в сочетании с нефробластомой является прогностически благоприятным фактором, позволяющим проводить специальное лечение даже у больных с тотальным поражением почек;
- нередко БН сочетается с различными пороками развития и генетическими синдромами, вот почему таких больных должен проконсультировать генетик;
- объем хирургического вмешательства включает резекцию возможно большего числа опухолевых узлов обеих почек;
- лечение БН должно быть комплексным и проводиться в условиях специализированных детских онкологических отделений во избежание возможной почечной недостаточности.

Литература

1. Гистологическая классификация опухолей почек. / Международная гистологическая классификация опухолей. — № 25. — ВОЗ. — Женева. — 1984. — С. 24—25.
2. Дурнов Л.А. Злокачественные опухоли у детей раннего возраста. // М. — Медицина. — 1984. — С. 141.
3. Поттер Э. Патологическая анатомия

- плодов, новорожденных и детей раннего возраста. — М. Медицина. — 1971.
4. Breslow N., Olshan A., Beckwith J.B., Green D.M. Epidemiology of Wilms Tumor. // Med. Ped. Oncol. — 1993. — 21:172.
5. Clericusio C.L. Clinical phenotypes and Wilms Tumor. // Med. Ped. Oncol. —

1993. — 21:182.
6. Clericusio C.L., Johnson C. / Screening for Wilms Tumor in High-risk individuals. // Hematol. Oncol. Clin. N. Amer. — 1995. — 9:1253.
7. Greenberg F., Stein F., Gresik M.V. et al. The Perlman familial nephroblastomatosis syndrome. // Am. J. Med. Genetics. — 1986. — V.24. — №1. — P. 101—110.