

Нефробластоматоз у детей: обзор литературы и собственные материалы исследования

Т.А. Шароев³, И.Н. Соколова², Н.М. Иванова¹,
М.В. Рубанская¹, Н.А. Кошечкина¹, Т.Р. Панферова¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии; ²НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина РАМН; ³Научно-практический центр медицинской помощи детям ДЗ, Москва

NEPHROBLASTOMATOSIS IN CHILDREN: REVIEW OF LITERATURE AND THE AUTHORS' STUDY FINDINGS

T.A. Sharoyev³, I.N. Sokolova², N.M. Ivanova¹, M.V. Rubanskaya¹, N.A. Koshechkina¹, T.R. Panferova¹

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology; ²Research Institute of Clinical Oncology,

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

³Research-Practical Center for Medical Care to Children, Health Care Department, Moscow

Some nontumor processes can resemble renal tumors both clinically and morphologically. Malformations in the kidneys can lead to that the latter preserve primitive renal tissue elements that can be mistaken for nephroblastic tumors. In their clinical practice, pediatric oncologists most frequently come across, among the tumor-like processes simulating nephroblastoma (NB), a massive renal blastema that is also known as nephroblastomatosis (NBM). The paper demonstrates that there is no unified notion of NBM in children and that of a need and options for treatment. It presents data on 37 patients with bilateral NB, the development of which NBM is responsible for. The morphological and radiological signs of NBM are given. The results of treatment in the patients are provided in relation to the extent of a tumor process and the concomitance of NBM and Wilms' tumor. NBM is shown to be a self-limiting pretumor proliferative process that is characterized by a high NB risk. When the diagnosis of NBM is verified, the patient needs antitumor treatment.

Key words: nephroblastomatosis, bilateral nephroblastoma, children, morphology, diagnosis, treatment

Нефробластома (НБ) — опухоль Вильмса (ОВ) — одна из наиболее изученных злокачественных опухолей, встречающихся в детском возрасте. Результаты терапии заболевания сегодня поистине впечатляют. При локализованных стадиях болезни выздоравливают подавляющее большинство детей (до 93—98%). Между тем и сегодня имеются вопросы, на которые нельзя дать однозначного ответа: до конца не выясненным остается гистогенез опухоли; нет четкого представления о пороках развития почек, которые могут предшествовать развитию ОВ; какие заболевания почек можно отнести к предраковым и есть ли необходимость в их лечении; не определена роль хирургии и не разработаны единые подходы к химиотерапии (ХТ) фоновых заболеваний (нефробластоматоз — НБМ) при НБ у детей.

Морфология

Некоторые неопухолевые процессы могут напоминать опухоли почек как клинически, так и морфологически. Нарушения развития почек нередко приводят к тому, что в них сохраняются элементы примитивной почечной ткани, которые могут быть ошибочно приняты за НБ-опухоли. Согласно Международной гистологической классификации опухолей почек, к таким неопухолевым (опухолеподобным) процессам относят: персистирующую почечную бластему, почечную дисгенезию, кисты [1].

Среди различных нарушений развития почки есть такое, при котором может развиваться патологическая дифференцировка метанефрогенной бластемы в различных вариациях: 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 (Э. Потер, 1971). Если в процесс вовлекается большая часть почки, то наблюдается состояние, которое Nowa и Holman (1961) назвали НБМ [2].

Наиболее часто в клинической практике среди опухолеподобных процессов, симулирующих НБ, педиатры-онкологи встречаются с «массивной почечной бластемой», известной также под названием «НБМ» («нефробластоматоз», гиперпластическая почечная бластема) [1].

Сведения о НБМ приводятся в различных работах [2—5]. Как указывают авторы, НБМ раньше причисляли к ОВ. При НБМ клинически регистрируется двустороннее увеличение почек.

D. Vlachos (1968) описывает НБМ, который он наблюдал у преждевременно родившегося ребенка. Макроскопически отмечалась более нежная дольчатость почки, чем у зародыша; на поверхности разреза видны участки с микроскопическим строением нефрогенной бластемы. При гис-

тологическом исследовании в почках обнаруживаются многочисленные участки недоразвитой почечной ткани, которая имеет тенденцию к дифференциации. Среди недоразвитых клубочков и канальцев наблюдается пролиферация веретенообразных и круглых клеток умеренной величины. В других случаях при НБМ участки измененной почечной ткани с признаками пиелонефрита чередуются с очагами метанефральной гамартомы и НБМ [2].

Некоторые авторы (Bove, Koffler, 1969) считают, что НБМ, который хотя и обнаруживает признаки опухолевой пролиферации и аномалии развития, не следует рассматривать как опухоль, так как его потенциальные возможности для опухолевой трансформации пока неизвестны, и называют его «узловатой почечной бластомой» [2].

По-видимому, НБМ представляет собой прогрессирующую форму персистирующей почечной бластомы, являясь двусторонним, многоочаговым и/или диффузным процессом, который может поражать большую часть коры почек.

Р.С. Garcia и соавт. [6] определяют НБМ как сложное патологическое состояние, при котором после выхода из нефрогенеза (36-я неделя гестации) выявляют персистирующие нефрогенные элементы, что сохраняет объем (функциональную активность) для развития НБ. Эта злокачественная трансформация необязательна и наблюдается редко (< 1% случаев), поэтому заболевание имеет хороший прогноз. Наличие нефрогенных остатков (НБМ) часто ассоциируется с синдромом Беквита—Видемана, гемигипертрофией и аниридией, в этих случаях велик риск развития ОВ. Следовательно, эти больные должны наблюдаться очень тщательно на протяжении всего детства.

Е. J. Perlman и соавт. [7] сообщают о 52 больных гиперпластическим перилобулярным НБМ. Исследование представляет собой изучение развития болезни, сложностей выявления и долговременного лечения пациентов с данным заболеванием. У 49 больных выявлено двустороннее поражение почек. Из 33 пациентов, которым первоначально была выполнена диагностическая биопсия и проведена вспомогательная ХТ, у 18 (55%) развилась ОВ в течение 35 мес после выявления заболевания. Две трети опухолей были анапластическими. Авторы делают заключение, что гиперпластический перилобулярный НБМ является самоограничивающимся предопухолевым пролиферативным процессом, характеризующимся высоким уровнем риска развития НБ.

Аналогичного мнения придерживаются и Р. Gunther и соавт. [8], считающие, что НБМ — это заболевание детского возраста, которое может

подвергнуться злокачественной трансформации в НБ. Такое сочетание двух указанных процессов должно быть непременно отмечено при составлении гистологического заключения из-за возможности существования в этих условиях билатеральных опухолей, также необходимо учитывать наличие семейных случаев и комбинаций с врожденными пороками.

Диагностика

Распознавание НБМ представляет известные трудности, так как патогномоничные признаки, свойственные данному заболеванию, при выполнении визуализирующих методов исследования отсутствуют. Имеются только косвенные признаки, выявляющиеся при ультразвуковом исследовании (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и указывающие на НБМ, который может быть диффузным, уни- или мультифокальным.

При диффузном НБМ определяется значительное (в несколько раз) увеличение размеров почки, паренхима ее представляется утолщенной до 20—40 см, однородной, пониженной эхогенности. При цветовом доплеровском картировании (ЦДК) выясняется, что васкуляризованная почечная паренхима сдавлена и смещена в направлении собирательной системы, а наружные отделы почки представлены патологическими однородными гиповаскулярными тканями. При КТ с внутривенным (в/в) контрастированием обнаруживается аналогичная картина.

При очаговом НБМ на УЗИ можно зарегистрировать округлые гипоэхогенные участки в паренхиме, имеющие 7—10 мм в диаметре, более мелкие очаги могут не определяться. При использовании высокочастотных датчиков визуализация улучшается. При ЦДК в очагах НБМ определяется нарушение сосудистой архитектоники со снижением васкуляризации. КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным усилением информативнее УЗИ в выявлении очагов НБМ. При КТ они визуализируются как участки сниженной плотности, расположенные в корковом слое паренхимы, накопление контрастного вещества в них меньше по сравнению с интактной паренхимой. При МРТ участки очагового НБМ выглядят гипоинтенсивными в T1-режиме и изо- или незначительно гиперинтенсивными в T2-режиме, при в/в контрастировании их интенсивность незначительно повышается [9—12]. Необходимо дифференцировать участки очагового НБМ и поражения почек при лимфоме. В сомнительных случаях требуется выполнение биопсии. При выявлении признаков очагового НБМ рекомендуется тщательное динамическое наблюдение, при увеличении размеров очагов и подозрении на трансфор-

мацию в НБ необходимо морфологическое подтверждение, проведение поли-ХТ (ПХТ) с последующим оперативным лечением.

Лечение

В настоящее время нет единого представления о лечении НБМ у детей.

Р.С. Garcia и соавт. [6], выполнив анализ данных литературы, пришли к заключению, что алгоритма диагностики и терапии сегодня нет. То малое, что опубликовано в литературе, остается дискуссионным. Авторы располагают двумя собственными наблюдениями пациентов: один — с монолатеральным, другой — с билатеральным НБМ, — которые нуждались в хирургическом лечении после того, как не ответили на ХТ.

Е.Ј. Perlman и соавт. [7] провели исследование, представляющее собой изучение развития болезни, сложностей выявления и особенностей лечения пациентов с гиперпластическим перилобулярным НБМ.

Был проведен ретроспективный анализ 52 больных гиперпластическим перилобулярным НБМ, за которыми осуществлялось долговременное наблюдение. Оценивали клинические, радиологические и патологические особенности. Средний возраст пациентов при выявлении заболевания составил 16 мес. У 49 детей отмечено поражение обеих почек. Из 33 больных, которым первоначально была выполнена биопсия и проведена вспомогательная ХТ, у 18 (55%) пациентов в течение 35 мес после выявления заболевания развилась НБ. Из 16 больных, первичное лечение которых включало нефрэктомия и вспомогательную ХТ, ОВ развилась в течение 36 мес после обнаружения заболевания у 3 (19%) детей. У всех 3 больных, которые после первоначальной биопсии не получали вспомогательной ХТ, НБ возникла спустя 4 ($n=2$) и 10 мес после выявления заболевания. У 24 из 52 пациентов одиночная ($n=13$) либо множественная ($n=11$) НБ развилась в течение проведения курсов ХТ, причем у 8 (32%) из них опухоль имела анапластический вид. Время от первоначального выявления

НБ до развития заболевания составляло от 13 до 116 (в среднем 42) мес. Трое детей, больных гиперпластическим перилобулярным НБМ, умерли от НБ в возрасте 3, 5 и 6 лет. Следует отметить, что 2/3 развившихся на фоне гиперпластического перилобулярного НБМ опухолей были анапластическими. Авторы делают вывод, что гиперпластический перилобулярный НБМ является самоограничивающимся предопухолевым пролиферативным процессом, для которого свойствен высокий риск развития НБ. Диагноз и выбор тактики лечения заболевания, которое часто принимает осложненный характер, зависят от доступности и точной интерпретации комбинации клинической, радиологической и патологической информации. Когда такая информация соответствующим образом получена и проанализирована, долговременное лечение больных гиперпластическим перилобулярным НБМ имеет хорошие результаты.

Цель исследования — разработка стратегии и тактики ведения детей, больных НБМ.

Задачи исследования:

- 1) дать определение НБМ с точки зрения клинического подхода к заболеванию;
- 2) изучить морфологические критерии НБМ у детей;
- 3) определить диагностические критерии при подозрении на НБМ у детей;
- 4) разработать подходы к лечению больных НБМ.

Материалы и методы

В НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОГ) в период с 1980 по 2007 г. наблюдали 37 детей с гистологически подтвержденным диагнозом НБМ. Возраст пациентов — от 7 мес до 1 года 8 мес (в среднем 11 мес). У всех больных до начала лечения была диагностирована билатеральная НБ (БНБ).

С морфологической точки зрения выделяют несколько видов НБМ: перилобарный, интрало-

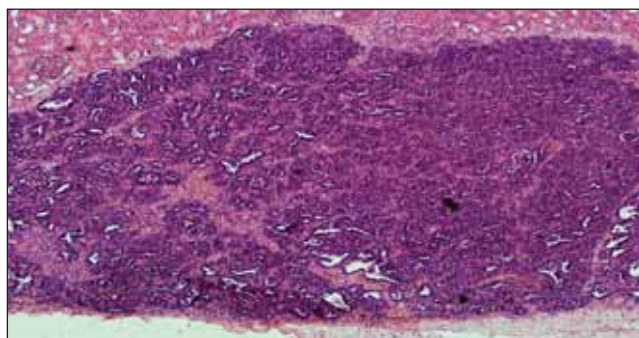


Рис. 1. Проллиферирующий интралобарный НБМ

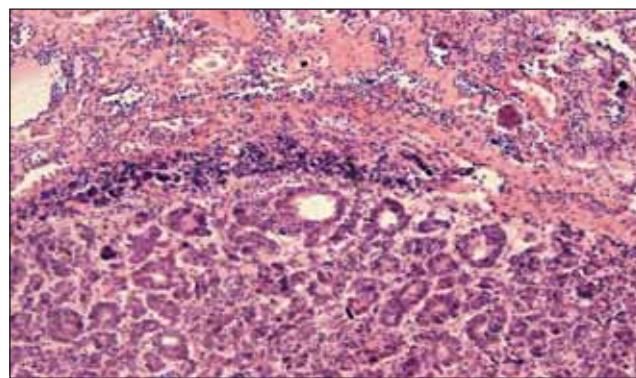


Рис. 2. Интралобарный НБМ с участком анапластической НБ

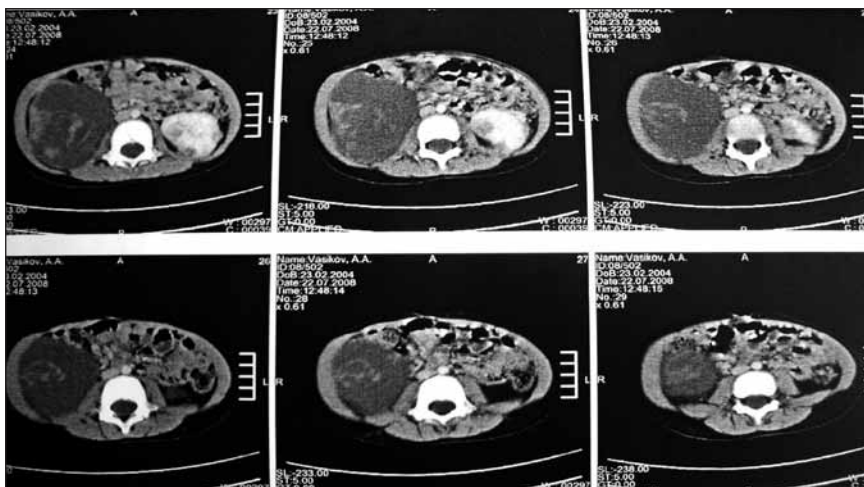


Рис. 3. Компьютерные томограммы больного В., 4 лет.
 В правой почке картина крупноочагового поражения верхнего и среднего отделов, в левой — несколько небольших по размеру узлов, расположенных по внутренней (2) и наружной (2) поверхностям



Рис. 4. Внешний вид почки с участками диффузного НБМ



Рис. 5. Внешний вид почки с участками крупноочагового НБМ (узловатая форма)

барный, смешанный. НБМ может быть очаговым и диффузным.

Анализ имеющегося морфологического материала показал, что существует наибольшая связь между интралобарным НБМ и ОВ. Все варианты заболевания могут находиться в фазах покоя, склероза и пролиферации, иногда резко выраженной. Последний вариант рассматривается как гиперпластический. С морфологической и клинической точки зрения наибольшую опасность представляют случаи пери- и интралобарного пролиферирующего НБМ, на фоне которого чаще всего и возникает ОВ (рис. 1).

Следует отметить большую частоту развития анапластической формы НБ на фоне гиперпластического интралобарного НБМ (рис. 2). С учетом данного обстоятельства НБМ (в особенности его пролиферирующие формы) следует рассматривать как фоновое заболевание для развития НБ.

Клинический диагноз был подтвержден радиологически, данными УЗИ и результатами аспирационной пункции опухоли тонкой иглой, которая проводилась всем детям. Интересен тот факт, что у всех 37 пациентов при анализе материала, полученного методом аспирационной пункции опухоли, была диагностирована НБ. При цитологическом исследовании НБМ не выявлен ни у одного больного.

Алгоритм обследования больных БНБ известен и представлен в литературе по детской онкологии. Как уже отмечалось выше, диагностические признаки, патогномичные для НБМ, отсутствуют. Между тем имеются определенные ультразвуковые и рентгенологические критерии, которые позволяют заподозрить НБМ у ребенка.

При УЗИ с ЦДК: почки увеличены за счет расположенного по периферии аваскулярного слоя опухолевой ткани средней эхогенности.

При КТ с в/в болюсным контрастированием обнаруживается пласт опухолевой тканей паренхиматозной плотности, расположенный кнаружи от коркового слоя почки, слабо накапливающий контрастное вещество во всех фазах исследования (рис. 3).

При диффузном НБМ определяется значительное (в несколько раз) увеличение размеров почки, паренхима ее представляется утолщенной, однородной, пониженной эхогенности (рис. 4). При ЦДК



Рис. 6. Резекция почки по поводу НБМ (пунктиром обозначена зона резекции)

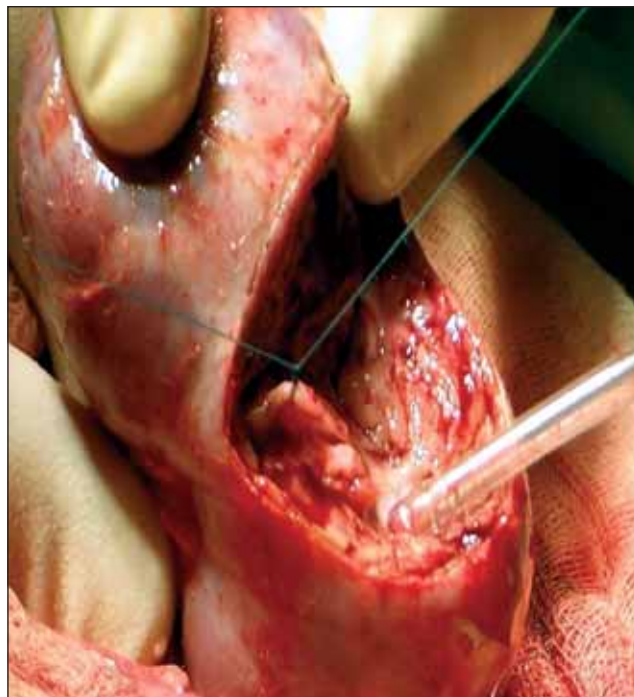


Рис. 7. Резекция среднего отдела почки по поводу НБМ

обнаруживается, что васкуляризированная почечная паренхима сдавлена и смещена в направлении собирательной системы, а наружные отделы почки представлены патологическими однородными гиповаскулярными тканями. При КТ с в/в контрастированием выявляется аналогичная картина.

При очаговом НБМ (рис. 5) на УЗИ можно зарегистрировать округлые гипоэхогенные участки в паренхиме, имеющие 7–10 мм в диаметре, более мелкие очаги могут не определяться. При использовании высокочастотных датчиков визуализация улучшается. При ЦДК в очагах НБМ визуализируется нарушение сосудистой архитектоники со снижением васкуляризации. КТ и МРТ с в/в усилением незначительно информативнее УЗИ в выявлении очагов НБМ. На КТ они выглядят как участки сниженной плотности, расположенные в корковом слое паренхимы, накопление контрастного вещества в них меньше по сравнению с интактной паренхимой.

Все больные, включенные в исследование, получали противоопухолевое лечение, объем которого зависел от стадии БНБ, соответственно имеющемуся протоколу терапии. Больным с локализованным опухолевым процессом проводилась нео- и адъювантная ПХТ, так же как при I–II стадиях НБ (комбинации винкристина, дактиномици-

на, доксорубицина). Больные местно-распространенной и диссеминированной формами БНБ получали нео- и адъювантную ПХТ, как при III–IV стадиях НБ (комбинации винкристина, дактиномицина, циклофосфана, а при необходимости — голоксана, вепезида и карбоплатина).

Тактика хирургического лечения определялась с учетом объема поражения почек. По возможности больным выполнялись органосохраняющие операции на почках — резекции (рис. 6, 7). При тотальном поражении почки после неoadъювантной ПХТ больному проводилась нефрэктомия.

У 30 детей зарегистрирована БНБ на фоне НБМ, у 16 из них имел место двусторонний НБМ. У 8 пациентов БНБ сочеталась с НБМ в одной почке. У 6 детей гистологический анализ выявил НБ в одной почке и НБМ в контралатеральном органе. В табл. 1 представлены результаты лечения данной группы больных.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от гистологического диагноза и результатов лечения

Морфология	Число больных	Результаты лечения	
		живы	умерли
БНБ на фоне НБМ	16	12	4
БНБ на фоне НБМ в одной почке	8	6	2 (1*)
НБ в одной почке, НБМ в контралатеральном органе	6	5	1*

*Анапластический вариант НБ.

Таблица 2. Лечение больных НБМ

Морфология	Цитологический диагноз	Неoadьювантная ХТ стадия		Объем оперативных вмешательств				Адьювантная ХТ	Результаты лечения
		I—II	III—IV	нефрэктомия* + резекция	резекция обеих почек	нефрэктомия + биопсия	резекция контралатеральной почки		
НБМ (7)	НБ (7)	VCR + Dact. (2)	VCR + Dact. + Adria. (5)	(1)	(1*)	(2)	(3)	VCR + Dact. или VCR + Dact. + Cycl. — 6 курсов	Все дети живы в сроки от 5 мес до 8 лет

Примечание. *Одномоментная резекция обеих почек. В скобках представлено число больных. VCR — винкристин, Dact. — дактиномицин, Adria. — доксорубин, Cycl. — циклофосфан.

У 7 из 37 пациентов был выявлен НБМ в обеих почках без сочетания с НБ (при гистологическом анализе операционного материала очагов НБ у больных не обнаружено). Диагноз НБМ был поставлен пациентам после проведения планового гистологического исследования операционного материала. В табл. 2 представлен анализ этой группы детей с учетом распространенности опухолевого процесса, вида и результатов терапии.

Выводы

- Клинически выраженный НБМ является самоограничивающимся предопухолевым пролиферативным процессом, характеризующимся высоким уровнем риска развития НБ.
- При гистологическом исследовании необходимо выделить гиперпластические (пролиферирующие) формы и участки ОМ, возникшие на фоне НБМ.

- Диагностика НБМ крайне затруднительна из-за отсутствия патогномичных признаков заболевания. Между тем имеются определенные рентгенологические и ультразвуковые критерии, позволяющие заподозрить НБМ.

- Аспирационная пункция тонкой иглой не является информативной при диагностике НБМ у детей. При наличии диффузных изменений в кортикальном слое, отсутствии крупноочагового поражения почек по данным визуализирующих методов обследования рекомендуется выполнение биопсии почки (эндоскопическая).

- При подтверждении диагноза НБМ больной нуждается в противоопухолевом лечении (ХТ как при I—II стадиях НБ, а при необходимости — хирургическое вмешательство), характеризующееся хорошими отдаленными результатами.

Литература

1. Международная гистологическая классификация опухолей №25. ВОЗ, Женева, 1984. с. 24—5.
2. Дурнов Л.А. Нейробластома. В кн.: Злокачественные опухоли у детей раннего возраста. М.: Медицина, 1984. с. 140—1.
3. Дурнов Л.А., Лебедев В.И., Шанидзе Г.С. Двусторонние нефробластомы (билатеральные опухоли Вилмса). Тбилиси: Сабчота Сакартвело, 1980. с. 12—3.
4. Трапезникова М.Ф. Опухоли почек у детей. В кн.: Опухоли почек. М.: Медицина, 1976. с. 134—5.
5. Bar-Ziv J., Hirsch M., Perlmann M. Bilateral nephroblastomasis. *Pediatr Radiol* 1975;3(2):85—8.
6. Garcia P.C., Lopez V.F., Gomez F.A. Nephroblastomasis: wich therapeutic approach should be used? Reports of 2 cases. *Actas Urol Esp* 2003;27(10):809—13.
7. Perlman E.J., Faria P., Soares A. et al. Hyperplastic perilobar nephroblastomasis: Long-term survival of 52 patients. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(2):203—21.
8. Gunther P., Troger J., Graf N. et al. MR volumetric analysis of the course of nephroblastomasis under chemotherapy in childhood. *Pediatr Radiol* 2004;34: 660—4.
9. Davis C.J. Jr., Barton J.H., Sesterhenn I.A. et al. Metanephric adenoma: clinico-pathological study of 50 patients. *Am J Surg Pathol* 1995;19:160—4.
10. Geller E., Smergel E.M., Lowry P.A. Renal neoplasms of childhood. *Radiol Clin North Am* 1997;35:1391—413.
11. Maudgil D.D., McHugh K. The role of computed tomography in modern paediatric urology. *Eur J Radiol* 2002;43:129—38.
12. Strouse P.J. Pediatric renal neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1996;34: 1081—100.