ОНКОУРОЛОГИЯ 4'2017 ТОМ 13 | CANCER UROLOGY 4'2017 VOL. 13

Метастатический почечно-клеточный рак почки у ребенка 10 лет. Возможности таргетной терапии (клиническое наблюдение)

А.Ю. Павлов, З.Р. Сабирзянова, О.Г. Желудкова, А.В. Михальченко

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 17997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: *Зухра Рустамовна Сабирзянова sabirzianova@yandex.ru*

Почечно-клеточный рак (ПКР) редко встречается у детей, а его метастатическая форма еще реже. На настоящий момент не существует протоколов лечения для детей с ПКР, не изучены возможности современной таргетной терапии. В данной статье представлено клиническое наблюдение пациента 10 лет с ПКР и метастазами в легкие. После тотального удаления опухоли почки на фоне проведения таргетной терапии сорафенибом у пациента достигнута положительная динамика. В настоящий момент выживаемость без прогрессирования составляет 30 мес.

Ключевые слова: *почечно-клеточный рак, метастатический рак почки, дети, таргетная терапия, сорафениб*

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-126-132

Metastatic renal cell carcinoma kidney in children 10 years old – possibility of targeted therapy

A.Yu. Pavlov, Z.R. Sabirzyanova, O.G. Zheludkova, A.V. Mikhalchenko

Russian Scientific Center of Roentgen Radiology; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Renal cell carcinoma (RCC) is rare in children, its metastatic form is even rarer. At present there is no treatment protocol for children with RCC. This clinical observation presented the patient 10 year old with RCC metastases to the lungs. After radical surgery, after targeted sorafenib therapy the patient has a positive dynamics. At present his progression-free survival is 30 months.

Key words: *renal cell carcinoma, metastatic kidney cancer, children, targeted therapy, sorafenib*

Введение

Рак почки является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. В структуре онкологической заболеваемости у взрослых пациентов почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 2 % и занимает 3-е место среди злокачественных новообразований мочеполовой системы после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря. ПКР обычно встречается в возрасте 50–70 лет [1]. У детей данная патология исключительно редка и составляет 1,8–6,3 % среди всех злокачественных опухолей почек, заболеваемость ПКР – в среднем 1 случай на 4 млн детского населения в год [1, 2]. С возрастом заболеваемость ПКР увеличивается. По данным Японского общества детских хирургов, на ПКР приходится 1,4 % всех опухолей почек у пациентов в возрасте до 4 лет, 15,2 % – 5–9 лет и 52,6 % – 10–15 лет [3, 4]. Метастатическая форма ПКР у детей встречается редко, в литературе описано всего 18 ее случаев: M. Uchiyama и соавт. продемонстрировали лечение ПКР у 2 пациентов с регионарным метастатическим поражением в лимфатические узлы; P. Indolfi и соавт. – 3-летний опыт лечения ПКР с метастатическим поражением у 14 пациентов; R.S. Ismail-zade и соавт. – способ лечения ПКР с помощью гипертермии у 5 детей, среди которых 2 пациента имели метастатическое поражение [3, 5–7].

Данное заболевание в равной степени встречается у детей обоих полов [8], в отличие от взрослых, у которых оно преобладает у мужчин. Наиболее распространенные формы проявления ПКР у детей – макрогематурия и боль в боку, менее частые симптомы – синдром пальпируемой опухоли в брюшной полости, анемия и лихорадка [4, 8]. Как правило, клинические проявления ПКР зависят от симптоматики опухоли Вильмса у детей.

Биологическое поведение и прогностические факторы ПКР у детей плохо изучены. До сих пор не существует протоколов лечения для детей с этой патологией. С учетом устойчивости ПКР к химиотерапии и лучевой терапии хирургическое лечение, как и у взрослых, является основным методом, который приводит к выздоровлению, когда опухоль локализована и полностью удалена. По данным литературы, важность лучевой терапии и иммунотерапии не определена, и различные режимы химиотерапии

показали лишь минимальную активность в клинических исследованиях [2].

Несмотря на то что для лечения ПКР в литературе описана иммунотерапия интерфероном или интерлейкином, эффективность этого метода у детей не определена из-за отсутствия каких-либо проспективных рандомизированных исследований [9]. Роль новых агентов, таких как ингибиторы тирозинкиназы, направленных на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3), рецепторы фактора стволовых клеток (KIT), ингибиторы mTOR, полностью остается неопределенной в педиатрической практике лечения ПКР.

Продемонстрировано, что общий показатель 5-летней выживаемости у детей с ПКР составляет ~63 %, при этом для стадий I–IV – 92,4; 84,6; 72,7 и 13,9 % соответственно [5]. Предикторами исхода заболевания являются возраст пациента, размер опухоли, гистологический тип и наличие сосудистой инвазии. По данным мировой литературы, 85 % рецидивов, как правило, развиваются в течение первых 3 лет после установления диагноза [9], однако поздние рецидивы также не редки [2]. У детей это заболевание имеет менее агрессивное течение, чем у взрослых [4, 7].

Клинический случай

Больной Р., *10 лет, находился на стационарном лечении в детском уроандрологическом отделении РНЦРР с 28.04.2014 по поводу диагноза: ПКР левой почки, метастазы в легкие, стадия T2N0M1.*

Из анамнеза известно, что пациент болен с 29.03.2014, когда заметил примесь крови в моче. Госпитализирован в стационар по месту жительства для обследования. В общем анализе мочи от 30.03.2014 – протеинурия (300 г/л), лейкоцитурия (25 в поле зрения), микрогематурия (50 в поле зрения). По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) почек от 02.04.2014 выявлено многоузловое образование левой почки, исходящее из наружной ее части, размером до 110 мм, с неоднородным жидкостно-тканевым и кальцинированным содержимым, с гиперваскуляризацией по данным цветового допплеровского картирования (рис. 1). При компьютерной томографии (КТ) грудной клетки от 03.04.2014 обнаружены множественные метастазы в легкие размерами до 9 мм. На основании КТ легких и забрюшинного пространства подтверждено наличие опухоли левой почки, метастазов в легкие. Биопсия не выполнялась.

На 1-м этапе пациент получал лечение в детском многопрофильном стационаре по месту жительства, где была проведена паллиативная химиотерапия (6-недельная) по протоколу SIOP 2001 для нефробластом: винкристин 1,6 мг внутривенно струйно (№ 6), актиномицин Д 1 мг внутривенно струйно (№ 2), адриамицин 50 мг внутривенно капельно (№ 1). На фоне проводимой терапии по данным лучевой диагностики размеры образования оставались без динамики.

В мае 2014 г. больной поступил в детское уроандрологическое отделение РНЦРР для хирургического лечения.

При поступлении в левой половине живота пальпируется объемное образование большого размера, плотной консистенции, безболезненное. Данные УЗИ: почки расположены обычно; правая почка нормального размера (88 × 36 мм); паренхима 17 мм; чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена, без очаговых изменений. Бóльшую часть левой почки занимает опухолевое образование размером 82 × 90 × 103 мм (ранее 115 × 82 × 122 мм) с неровными нечеткими контурами, неравномерной эхогенности – в верхних и средних его отделах отмечены несколько участков сниженной эхогенности (жидкост-

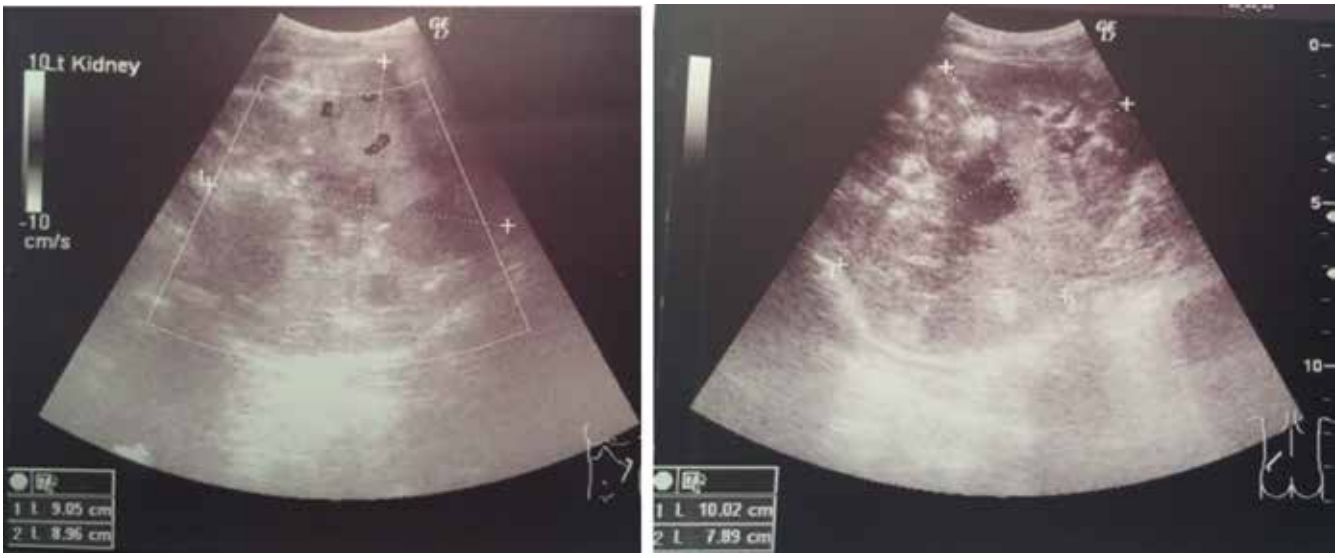

Рис. 1. *Ультразвуковое исследование почек, выполненное по месту жительства*
Fig. 1. *Ultrasound examination of the kidneys performed at a local medical facility*

Рис. 2. *Ультразвуковое исследование почек после проведения паллиативной химиотерапии*
Fig. 2. *Ultrasound examination of the kidneys performed after palliative chemotherapy*

ных) до 26 мм, в нижних отделах – признаки скоплений кальцинатов (рис. 2).

По данным сцинтиграфии скелета с ^{99m}Tc-технефором от 17.06.2014 метастатического поражения не выявлено.

При КТ органов брюшной полости и грудной клетки во всех отделах обоих легких обнаруживаются множественные мелкие очаги округлой формы невысокой плотности с относительно ровными четкими контурами размерами от 2 до 9 мм (максимально слева в язычковых сегментах – 9 мм, справа в С2 – 6 мм). В проекции верхнего и среднего сегментов левой почки, сдавливая почечную паренхиму и структуры ЧЛС, деформируя верхний и переднелатеральный контуры почки, оттесняя селезенку краниальнее, петли кишечника и поджелудочную железу вправо, определяется гиперваскулярное образование мягкотканной плотности неоднородной структуры с ровными четкими контурами, неравномерно накапливающее контрастный препарат, размером 93 × 74 × 106 мм, четко отграниченное от паренхимы и ЧЛС почки. Отмечается расширение дистальной части левой почечной вены до 9 мм с минимальными дефектами контрастирования, в проксимальной части вена сужена до 3 мм (рис. 3).

Плановое вмешательство в объеме нефрэктомии слева с тромбэктомией лапаротомным доступом выполнено 05.06.2014. Во время операции обнаружена опухоль размером до 12 см, занимающая практически всю почку, плотная, бугристая, плотно спаянная с брюшиной, оттесняющая почку медиально и книзу, плотно прилегающая к селезенке по верхнему полюсу. Выделена почечная ножка, в почечной вене – большой опухолевый тромб размером до 2,5 × 1,5 см; вену перевязали проксимальнее тромба. Выполнили радикальную нефрэктомию без нарушения целостности капсулы опухоли (рис. 4).

Заключение гистологического исследования операционного материала: светлоклеточный ПКР III степени злокачественности (по Fuhrman). Признаки ангиолимфатической инвазии рака не обнаружены. Опухоль врастает в средне-верхние мочевые чашечки. Не отмечено врастания опухоли в лоханку почки (сдавлена опухолью снаружи), анатомическую капсулу почки, паранефральную клетчатку и клетчатку почечного синуса. По краю резекции мочеточника опухолевые клетки не выявлены. В просвете почечечной вены – опухолевый тромб, представленный клетками ПКР и фибрином. Признаков лечебного патоморфоза опухоли не обнаружено. Ткань опухоли почки построена из эпителиоидных клеток со светлой цитоплазмой и мономорфными круглыми ядрами (70 % ткани опухоли) и веретенообразных (саркоматоидных) клеток (30 % ткани опухоли). По данным иммуногистохимического исследования в клетках опухоли выявлена экспрессия CD10 (+++), EMA (+), виментина (+) и PAX-8 (+). Не обнаружена экспрессия цитокератинов, HMB-45, MelanA, MITF-1, WT-1, c-kit (CD117), RCC и десмина.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

По результатам контрольной КТ легких, органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 07.07.2014 данных о наличии локального прогрессирования процесса не получено, отсутствует динамика метастатических изменений в легких (диссеминированное их поражение).

С учетом наличия отдаленных метастазов у пациента после проведения радикального оперативного лечения с 10.07.2014 начата таргетная терапия препаратом 1-й линии сорафенибом с редукцией дозы – 1/2 дозы от рекомендуемой при лечении взрослых пациентов (200 мг 2 раза в день).

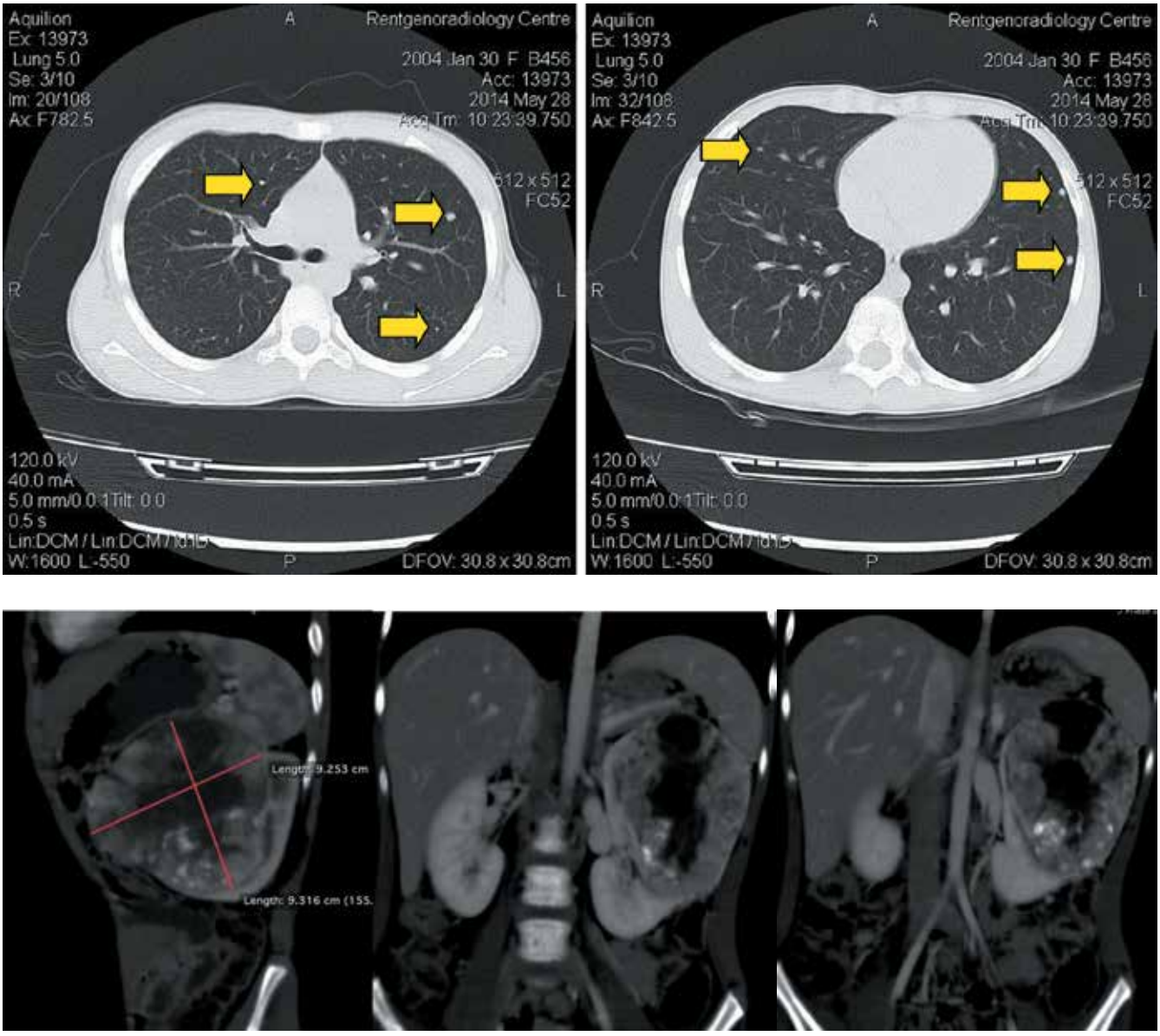

Рис. 3. *Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости до операции. Стрелками указаны очаги вторичных поражений легких*
Fig. 3. *Spiral computed tomography of the thoracic and abdominal organs performed prior to surgery. Arrows indicate foci of secondary lung lesions*

На фоне проводимого лечения по данным этапного лучевого контроля прогрессирования опухолевого процесса не отмечено, наблюдается частичная редукция метастазов в легкие.

Результаты КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 28.10.2014 (через 3 мес от начала таргетной терапии): в обоих легких сохраняются множественные мелкие очаги округлой формы невысокой плотности с относительно ровными четкими контурами размерами от 2 до 5 мм (максимально слева в верхней доле – 5 мм, справа в С2 – 3 мм). Новых очагов не выявлено. Просвет трахеи и крупных бронхов прослеживается, не сужен. Структуры средостения дифференцируются. Левая почка удалена, в ложе удаленной почки – смещенные петли кишки, без дополнительных образований; правая почка нормальных размеров; ЧЛС не расширена; рентгеноконтрастных конкрементов не обнаружено. При сравнении с результатами КТ от 07.07.2014 наблюдается выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров метастазов в легкие (рис. 5).

С учетом гистологического диагноза, объема проведенного лечения и достигнутого результата в связи с побочными эффектами терапии (2 эпизода развития энтерита) 03.08.2015 была продолжена таргетная терапия с редукцией дозы сорафениба до 300 мг в день в течение до 2 лет.

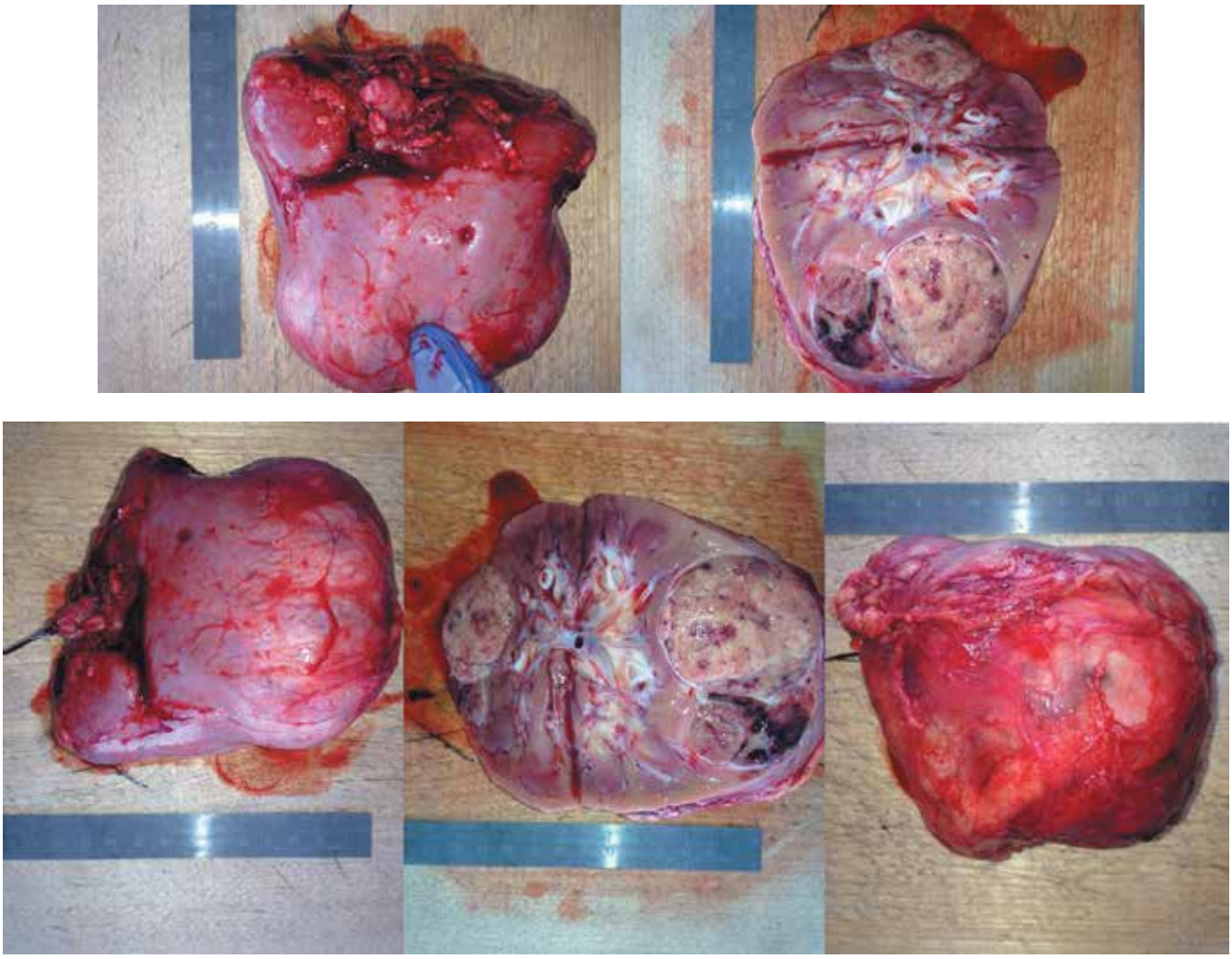

Рис. 4. *Макропрепарат удаленной почки с опухолью*
Fig. 4. *Gross specimen of the removed kidney with the tumor*

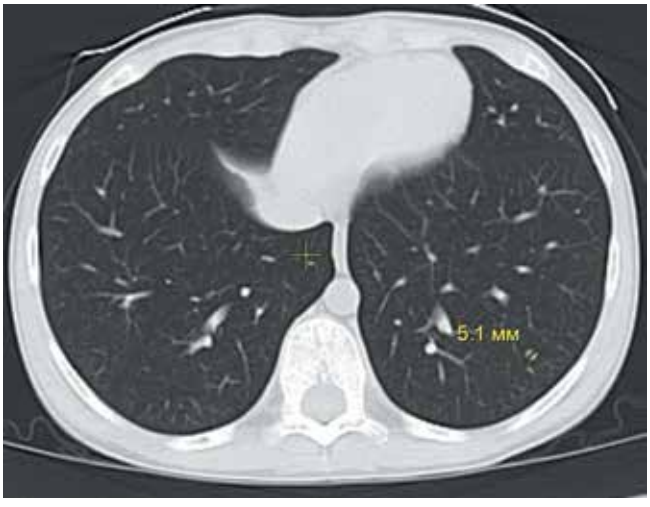

Рис. 5. *Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки через 3 мес после начала таргентной терапии*
Fig. 5. *Spiral computed tomography of the thoracic organs performed 3 months after the start of targeted therapy*

Данные КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 18.02.2017 (через 30 мес от начала таргетной терапии): в обоих легких в сегментах S3, S4, S8 и S9 сохраняются очаговые тени (n = 8) размерами до 2 мм. Левая почка отсутствует. Правая почка увеличена в размере до 46 × 51 × 96 мм (ранее 45 × 51 × 94 мм), правильной локализации, с нормальной шириной и плотностью паренхимы, без дополнительных образований. Чашечки и почечная лоханка не изменены. По сравнению с КТ от 23.07.2016 – положительная динамика в виде уменьшения количества метастазов обоих легких (рис. 6).

Переносимость сорафениба мы оцениваем как удовлетворительную. За весь период проведения таргетной терапии у пациента отмечались следующие побочные эффекты: гепатомегалия по данным УЗИ при нормальных биохимических анализах и эпизоды развития энтерита, купированные редукцией суточной дозы препарата на 1/4. Со стороны нервной системы наблюдалась

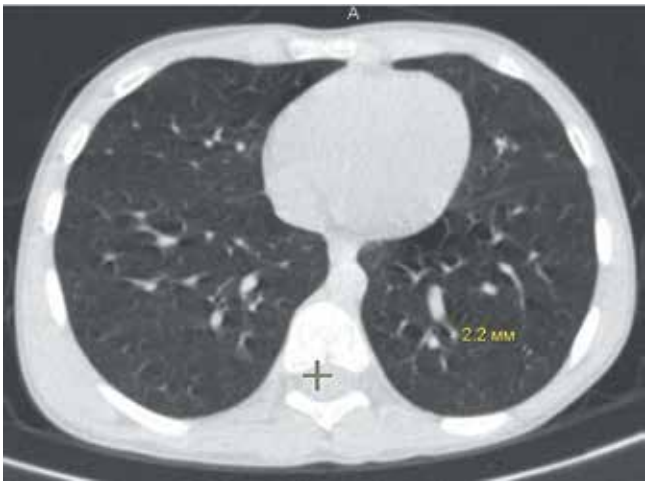

Рис. 6. *Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки через 30 мес после начала таргентной терапии: выраженная положительная динамика в виде уменьшения метастазов до 2,2 мм*
Fig. 6. *Spiral computed tomography of the thoracic organs performed 30 months after the start of targeted therapy: prominent positive dynamics in the form of metastasis size reduction to 2.2 mm*

периферическая сенсорная нейропатия, проявляющаяся кратковременным чувством скованности в левом плечевом суставе. Таких нежелательных эффектов, как кожная токсичность (в том числе ладонно-подошвенная эритродизестезия) и лимфопения, не выявлялось.

В настоящее время пациент получает сорафениб в дозе 300 мг в день, находится на амбулаторном наблюдении в РНЦРР.

Обсуждение

Таким образом, срок наблюдения без прогрессирования заболевания на фоне таргетной терапии за больным после проведения нефрэктомии составил 30 мес.

Среди опухолей почек у детей нефробластома встречается в 89 % случаев. Остальные случаи представляют светлоклеточная саркома почки – 2–3 %, злокачественная рабдоидная опухоль почки – 1–2 % и почечно-клеточная карцинома – 1 %. У детей такие опухоли, как анапластическая саркома почки и примитивная нейроэктодермальная опухоль почки, крайне редки [10].

По месту жительства пациенту была начата химиотерапия без верификации диагноза, предполагая у него нефробластому с учетом клинических проявлений и возраста. Согласно протоколу SIOP 2001, которого придерживаются детские онкологи России, назначение химиотерапии без гистологического исследования при подозрении на нефробластому оправдано в случаях локализованных опухолей I–II стадий, так как при биопсии почки имеется высокий риск выхода опухоли за пределы почечной капсулы, что влечет за собой местное распространение опухолевого процесса, в корне меняя тактику последующего лечения (необходимость проведения расширенного протокола химиотерапии и лучевой терапии).

В настоящее время наследственные формы ПКР насчитывают более 10 видов, таких как синдром Гиппеля–Линдау (von Hippel–Lindau, VHL), наследственный папиллярный рак почек, наследственный лейомиоматоз в сочетании с ПКР, синдром Берта–Хога–Дьюба. Поэтому ребенок был консультирован генетиком, проведен генетический анализ на наличие наследственных форм ПКР, который оказался отрицательным [11]. У пациентов с синдромом VHL опухоль обычно развивается во взрослом возрасте, редко в детском, поэтому таким больным рекомендуется ежегодный скрининг [12]. При дефекте или мутации гена *VHL* происходят аккумулирование фактора, индуцированного гипоксией (HIF-α), и активизация транскрипции генов, индуцированных гипоксией, что приводит к гиперэкспрессии различных факторов роста, в первую очередь сосудистого эндотелиального (VEGF), тромбоцитарного (PDGF) и трансформирующих (TGF-α и TGF-β), которые активируют расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. В таргетной терапии распространенного ПКР с синдромом VHL используются препараты, такие как цетуксимаб, панитумумаб, лапатиниб, гефитиниб. У детей с синдромом VHL опыта использования таргетной терапии распространенного ПКР в литературе мы не нашли [10, 13].

Заключение

У ребенка 10 лет с ПКР и метастазами в легкие радикальная нефрэктомия с применением таргетной терапии является на сегодняшний день эффективным вариантом лечения. С учетом редкости данного злокачественного заболевания у детей мы считаем, что описание любого подобного случая имеет высокую практическую ценность и значимость для внедрения использования сорафениба у детей, а также для изучения эффективности и безопасности применения таргетных препаратов в детском возрасте.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Otgün I., Arda I.S., Haberal N. et al. Renal cell carcinoma: case report and literature review. J Pediatr Surg 2005;40(5):e13–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.02.013. PMID: 15937800.
2. Indolfi P., Terenziani M., Casale F. et al. Renal cell carcinoma in children: a clinicopathologic study. J Clin Oncol 2003;21(3):530–5. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.072. PMID: 12560445.
3. Uchiyama M., Iwafuchi M., Yagi M. et al. Treatment of childhood renal cell carcinoma with lymph node metastasis: 2 cases and a review of literature. J Surg Oncol 2000;75(4):266–9. PMID: 11135269.
4. Geller J.I., Dome J.S. Local lymph node involvement does not predict poor outcome in pediatric renal cell carcinoma. Cancer 2004;101(7):1575–83. DOI: 10.1002/cncr.20548. PMID: 15378495.
5. Asanuma H., Nakai H., Takeda M. et al. Renal cell carcinoma in children: experience at a single institution in Japan. J Urol 1999;162(4):1402–5. PMID: 10492224.
6. Indolfi P., Spreafico F., Collini P. et al. Metastatic renal cell carcinoma in children and adolescents: a 30-year unsuccessful story. J Pediatr Hematol Oncol 2012;34(7):e277–81. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318267fb12. PMID: 23007345.
7. Ismail-zade R.S., Zhavrid E.A., Potapnev M.P. Whole body hyperthermia in adjuvant therapy of children with renal cell carcinoma. Pediatr Blood Cancer 2005;44(7):679–81. DOI: 10.1002/pbc.20299. PMID: 15700247.
8. Estrada C.R., Suthar A.M., Eaton S.H. et al. Renal cell carcinoma: Children's Hospital Boston experience. Urology 2005;66(6):1296–300. DOI: 10.1016/j.urology.2005.06.104. PMID: 16360460.
9. Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M. Renal cell carcinoma. N Engl J Med 1996;335(12):865–75. DOI: 10.1056/NEJM199609193351207. PMID: 8778606.
10. Brok J., Treger T.D., Gooskens S.L. et al. Biology and treatment of renal tumours in childhood. Eur J Cancer 2016;68:179–95. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.09.005. PMID: 27969569.
11. Hansel D.E., Rini B.I. Molecular genetics of hereditary renal cancer: new genes and diagnostic and therapeutic opportunities. Expert Rev Anticancer Ther 2008;8(6):895–905. DOI: 10.1586/14737140.8.6.895. PMID: 18533799.
12. Linehan W.M., Srinivasan R., Schmidt L.S. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. Nat Rev Urol 2010;7(5):277–85. DOI: 10.1038/nrurol.2010.47. PMID: 20448661.
13. Clark P.E. The role of VHL in clear-cell renal cell carcinoma and its relation to targeted therapy. Kidney Int 2009;76(9):939–45. DOI: 10.1038/ki.2009.296. PMID: 19657325.

Статья поступила: 26.05.2017. **Принята в печать:** 18.12.2017.
Article received: 26.05.2017. **Accepted for publication:** 18.12.2017.