



## АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

---

*Турсымуратова У.М<sup>1</sup>, Матякупов А.Р<sup>1</sup>, Балтабаева А.Р<sup>1</sup>  
Медицинский Институт Каракалпакстана<sup>1</sup>*

**Аннотация.** Нефробластома является одним из наиболее частых новообразований детского возраста. При подозрении на опухоль Вильмса необходимо провести различные анализы и исследования, чтобы подтвердить диагноз и выяснить степень распространения по организму. Из дополнительных методов ультразвуковая томография, компьютерная томография брюшной и грудной полостей, ангиография для точного измерения размеров опухоли в обеих почках способствуют успешной диагностике и на результат лечение опухоли. В дифференциальном диагнозе помогает исследование мочи на катехоламины, также гистологическое исследование.

**Ключевые слова:** Нефробластома, алгоритмы диагностики, мультикистозы, фиброаденатозные формы, ультразвуковое исследование

**Актуальность.** В 1899 году Вильмс в своей монографии дал обзор литературы по опухолям почек у детей. С этого времени эти новообразования стали известны как опухоли Вильмса. Известно 53 синонима данного вида новообразования, но наиболее принятыми названиями являются «нефробластома» и «опухоль Вильмса». С точки зрения эмбриогенеза нефробластома представляет собой солидную злокачественную опухоль, состоящую из производных нефрогенной ткани на разной степени дифференцировки [9,10,16].

**Результаты обзора литератур.** По данным Института детской онкологии ОНЦ РАМН, нефробластома встречается у 20% детей с солидными новообразованиями (исключая опухоли ЦНС). Наиболее часто она встречается у детей до 5 лет (75%) и в некоторых случаях может быть врожденной. Частота нефробластомы среди мальчиков и девочек примерно одинакова. В структуре злокачественных опухолей у детей нефробластома занимает 4-е место, уступая гемобластомам (40%), новообразованиям ЦНС (15%) и саркомам мягких тканей (8%) [2,5,8,12].



Макроскопически нефробластома представляется обычно солитарной опухолью, хорошо отграниченной от тканей нормальной почки. Она может встречаться в любой части пораженного органа. При больших размерах она вызывает деформацию полостей почки. В ряде случаев она инкапсулирована и в ней встречаются зоны некроза с образованием полостей, иногда с массивными кровоизлияниями. При так называемых мультикистозных формах нефробластомы на поверхности разреза выявляются множественные тонкостенные кисты. Возможна инвазия окружающих опухоль тканей — почечной вены, нижней полой вены и даже почечной лоханки и мочеточника. В 7—10% случаев поражаются метастазами регионарные лимфатические узлы, прежде всего, пара-аортальные, расположенные между нижней мезентериальной артерией и диафрагмой [2,6,10,13,14].

Прорастание кровеносных сосудов способствует стремительному метастазированию. Наиболее часто гематогенные метастазы развиваются в легких, печени, реже — в костях и тканях ЦНС. С морфологической точки зрения, нефробластома представляет собой смесь эпителиальных и стромальных элементов в различных пропорциях. Гистологическая картина разнообразна, но всегда имеются клетки двух типов: эпителиальные и соединительнотканые. Морфологическим критерием нефробластомы является обязательное присутствие в почке недифференцированной опухолевой ткани или нефрогенных структур, находящихся на разных уровнях развития. Кроме основных типов клеток, в опухоли всегда представлена в различной степени фиброзная строма с большим количеством мелких сосудов типа капилляров и более крупных артериальных стволов. Иногда наблюдается выраженный ангиоматоз. Около 30% составляют ткани других типов: гладкие и поперечнополосатые мышечные волокна, хрящевая ткань, кость, нервные стволы и др. В последние годы выделяют три группы нефробластом: благоприятную, нормальную и неблагоприятную. К первым относят мультикистозные, тубулярные и фиброаденоматозные формы опухоли, а к последним — новообразования со значительными очагами клеточного атипизма (анаплазией), светлоклеточная саркома и рабдоидные формы опухоли. Бластомы с неблагоприятным гистологическим строением встречаются примерно в 12% случаев. Светлоклеточная саркома состоит из клеток с плохо окрашивающейся цитоплазмой и нечеткими краями. Они инфильтрируют паренхиму и имеют склонность к метастазированию в кости. Злокачественные рабдоидные опухоли почки являются наиболее неблагоприятными неоплазмами почек у детей. Они



состоят из клеток с богатой ацидофильной цитоплазмой и имеют склонность к отдаленному метастазированию, особенно, в головной мозг (2,6,8,10,13,16).

Согласно рекомендациям SIOP-протокола (18), нефробластома по степени злокачественности и прогнозу гистологически может быть разделена на три основных группы. В каждой гистологической группе выделяется несколько подгрупп.

I. Нефробластома низкой степени злокачественности (благоприятный гистологический вариант):

- кистозная, частично дифференцированная нефробластома;
- нефробластома с признаками фиброаденоматоза;
- высокодифференцированная эпителиальная нефробластома;
- мезобластная нефробластома.

II. Нефробластома средней степени злокачественности (стандартный гистологический вариант):

- нефробластома смешанного типа;
- эпителиальная нефробластома разной степени дифференциации;
- нефробластома, с большим количеством бластемных клеток;
- нефробластома с богатой стромой (включая фетальный рабдомиоматозный подтип);
- нефробластома с тотальным или субтотальным регрессом опухоли.

III. Нефробластома высокой степени злокачественности (неблагоприятный гистологический вариант):

- нефробластома с анаплазией клеток;
- нефробластома с саркоматозной стромой;
- светлоклеточная саркома.

В NWTS протоколе (США) благоприятный и стандартный гистологический варианты объединены в один гистологический тип - благоприятный.

### **Клиническое течение заболевания**

Больные, страдающие опухолью Вильмса, не имеют каких-то определенных клинических симптомов. Чаще всего обнаружение опухоли является случайной находкой, причем опухоль выявляется почти всегда родителями ребенка во время игры или купания.

Гематурия (как макро- так и микро-) - один из симптомов опухоли Вильмса, который встречается у одного из четырех пациентов. В 25% случаев регистрируется повышение АД, однако маленькие дети редко жалуются на



головную боль, а врач редко связывает этот симптом с опухолевым поражением почки. Повышение температуры, боли в животе, желудочно-кишечные проблемы могут быть симптомами опухоли, однако они не являются обязательными и редко именно они заставляют заподозрить опухоль.(2,7,11,13,16).

Первыми симптомами может быть и клиника острого живота в результате разрыва капсулы опухоли. Такие дети попадают на операционный стол, и обнаружение опухоли может быть неожиданной находкой. Опухоль очень нежная и должна пальпироваться настолько осторожно, насколько это возможно, чтобы избежать разрыва капсулы.

При сборе анамнеза особое внимание уделяется особенностям течения беременности и лекарственным средствам, которые применялись в это время, перенесенным инфекциям, заболеваемости злокачественными новообразованиями в семье, наличию врожденных аномалий (2,7,13,16).

#### **Диагностические исследования**

Анализ крови не выявляет каких-то изменений, специфичных для опухоли Вильмса. Чаще всего можно отметить гипохромную анемию, незначительный лейкоцитоз и ускорение СОЭ, однако эти изменения не являются постоянными.

В анализе мочи может быть белок, лейкоцитурия, гематурия, однако и эти изменения выявляются не всегда. Исследование мочи на наличие катехоламинов является необходимым в плане дифференциальной диагностики с нейробластомой. Внутривенная урография и ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства являются самыми необходимыми для диагностики этого вида опухоли. Используя эти два метода, опухоль Вилмса может быть диагностирована в 95% случаев до оперативного вмешательства.

УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства является необходимым и первым исследованием, которое должно выполняться во всех случаях обнаружения опухоли в животе у детей. Это исследование является простым, быстрым и неинвазивным. Оно полезно также в дифференциальной диагностике между кистой и опухолью, очень помогает в обнаружении небольшой опухоли во второй почке, выявляет метастатическое поражение печени, поражение забрюшинных лимфоузлов. УЗИ используется и для оценки эффекта проводимого лечения. Этот метод является основным в период наблюдения за пациентом после завершения программы лечения.



Внутривенная урография - очень информативный диагностический метод. На урограмме можно определить размеры и локализацию опухоли, изменения со стороны чашечно-лоханочного аппарата, который чаще всего деформирован, сдавлен. Особое внимание должно быть обращено на функционирование второй почки, что прекрасно оценивается по урограммам (1,3,4).

В последние годы в диагностике опухоли Вильмса широко используется КТ брюшной полости. Она может заменить УЗИ и внутривенную урографию. Этот метод весьма полезен в сомнительных случаях. Минимальное поражение второй почки, метастатическое поражение печени, поражение парааортальных лимфоузлов, распространение процесса по нижней полой вене могут быть выявлены только на КТ. В связи с этим исследования последних лет рекомендуют КТ как обязательный диагностический метод. В последние годы ядерный магнитный резонанс наряду с КТ занимает одно из ведущих мест.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки, производимое в двух проекциях, является рутинным и обязательным методом. Оно производится с целью выявления метастатического поражения легких. В настоящее время предпочтительнее при первичном обследовании производить КТ органов грудной клетки, так как это исследование позволяет выявить микрометастазы, которые не диагностируются при рутинном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки.

Почечная ангиография не является рутинным методом в детской онкологии и должна выполняться только в отдельных случаях, а именно при опухолях подковообразной почки, в случаях двухстороннего поражения.(6,7,14,17).

Другие диагностические методики рекомендуются только в отдельных случаях, когда выявляются какие-либо определенные симптомы или при определенном гистологическом варианте опухоли.

**Биопсия.** Как было отмечено выше, диагноз опухоли Вильмса может быть поставлен, используя УЗИ и внутривенную урографию, в 95% случаев. Для детального гистологического ответа необходимо достаточно большое количество материала. Необходимое количество материала не может быть получено посредством чрезкожной аспирационной биопсии. С другой стороны, чрезкожная аспирационная биопсия может быть причиной разрыва капсулы опухоли. По этим причинам в настоящее время проведение аспирационной биопсии не рекомендуется, она может быть полезна только в сомнительных случаях.



Диагноз нефробластомы можно установить довольно быстро после выполнения исследований, представленных в табл. 1.

Таблица №1

**Рекомендуемые обязательные исследования для установления  
диагноза нефробластомы.**

Дни	Исследования	Цель
1-й	1.Начало сбора мочи. 2.Ультразвуковая томография 3.Рентгенография грудной клетки	Выявить нефробластому без использования контрастных средств; изучить функцию почек, наличие гематурии и опухолевых клеток. Установить наличие внутрипочечной опухоли, кисты или жидкости. Осмотр противоположной почки. Исключить наличие метастазов в легких
2-й	Внутривенная урография	Выявить расположение опухоли, наличие деформации и смещения внутрипочечных канальцев и чашечек

Если после выполнения указанной в табл.№1 программы обследования остаются сомнения в диагнозе, необходимы дополнительные исследования, такие как компьютерная томография, почечная артериография и пункционная биопсия (2,4,6,7,8).

В табл.№2 представлен перечень исследований, которые необходимо выполнить до начала лечения больных нефробластомой (рекомендации NWTС-4).

Таблица №2

Методы обследования	Описание
Анамнез	Регистрация общего состояния; семейного анамнеза относительно опухолевых заболеваний и врожденных аномалий
Врачебный осмотр	Измерение артериального давления, веса, роста; выявление наличия опухолевых образований, врожденных аномалий, особенно мочевого тракта, гемигипертрофии и аниридии
Лабораторные исследования	Общий анализ крови с тромбоцитами; анализ мочи; определение уровней креатинина, остаточного азота, щелочной фосфатазы; уровней катехоламинов



Рентгено- графия	Прямые, боковые рентгенограммы; внутривенная урография
Дополни- тельные методы	Ультразвуковая томография для выявления изменений в противоположной почке и наличие прорастание опухоли в полую вену. Изучение костей скелета при светлоклеточной саркоме компьютерная томография брюшной и грудной полостей (головного мозга при рабдоидной саркоме) Ангиография для точного измерения размеров опухоли в обеих почках и мониторинг лечение при двусторонней опухоли

### *Дифференциальный диагноз*

В первую очередь следует исключить нейробластому забрюшинной локализации. В этом случае на УЗИ и внутривенной урографии почка чаще всего не изменена, чашечно-лоханочный аппарат не деформирован, однако изменено местоположение почки. При нейробластоме надпочечника почка смещена книзу, при поражении симпатических ганглиев - почка заметно смещена латерально от позвоночника. В дифференциальном диагнозе также помогает исследование мочи на катехоламины.

Если опухоль почки выявляется в возрасте до 6 месяцев, то это чаще всего мезобластная нефрома. Светлоклеточная саркома нечастая опухоль почки, однако в случае поражения костей всегда следует думать в первую очередь об этом виде опухоли. Гистологический диагноз в первом и втором случае будет иметь решающее значение. Если опухоль почки диагностируется после 12 лет, то надо подумать о карциноме почки. Доброкачественные кистозные поражения почечной ткани нередко симулируют клиническую картину опухоли Вильмса, однако УЗИ и внутривенная урография рассеивают эти сомнения (2,4,6,7,8,13,16)

В настоящее время двумя ведущими школами детских онкологов (SIOP - NWTs - национальная программа по опухоли Вильмса в США) предложена единая стадийная классификация для пациентов с опухолью Вильмса (8,17,18). Она включает 5 стадий опухолевого распространения и проводится по результатам операции.

**Стадия I** - опухоль ограничена почкой и полностью удалима.

**Стадия II** - опухоль выходит за пределы почки, но полностью удалима, гистологически подтверждена:

-инвазия за капсулу почки (околопочечная и около воротная клетчатка);



-инвазия лимфоузлов ворот почки, и парааортальных лимфоузлов (при отсутствии поражения лимфоузлов регистрируется II(N-) стадия, при их вовлечении - II(N+) стадия);

-инвазия экстраренальных сосудов;

-инвазия мочеточника;

**Стадия III** - опухоль выходит за пределы капсулы почки, неполное удаление

или:

-дооперационная биопсия;

-разрыв капсулы почки до или во время операции;

-метастазы по брюшине;

-поражение абдоминальных лимфоузлов;

-опухоль за пределами хирургического разреза.

**Стадия IV** - отдаленные метастазы (в легкие, печень, кости, головной мозг и др. органы).

**Стадия V** - двухсторонняя нефробластома.

### Прогностические факторы

Эти факторы весьма разнообразны. К ним относят опухолевую инвазию почечной вены, возраст ребенка, гистологическое строение нефробластомы, стадию заболевания, разрыв опухоли до или во время операции. При изучении было уделено внимание их влиянию на развитие рецидива заболевания. Было показано, что наиболее значимы гистологическое строение опухоли (благоприятное или неблагоприятное), наличие метастазов в лимфатических узлах и диссеминация опухоли.

Четко установлено, что пациенты с благоприятным и стандартным гистологическим вариантами опухоли имеют лучший прогноз, чем с неблагоприятным гистологическим вариантом опухолевого поражения (4,5,11,12).

Вторым важным прогностическим фактором является степень распространения опухолевого процесса. Коэффициент выживаемости уменьшается от I стадии к IV-ой. Исход у больных с IIN+ стадией может быть сравним с III стадией заболевания. Исход заболевания у больных с билатеральной опухолью зависит от степени поражения обеих почек и чувствительности опухоли к лечению. На современном этапе отмечается высокое прогностическое значение выявления хромосомных поломок (4,5,11,12).



## Литература

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: Методические указания. / Под ред. В.И. Чиссова. // М., 2002.- С.304-362.
2. Белогурова М.Б. Опухоль Вильмса / М.Б. Белогурова // Детская онкология. Руководство для врачей. С-Петербург, 2002. – С.272–282.
3. Боголепова Н.Н. Опухоль Вильмса. Диагностические возможности ультразвукового исследования / Н.Н. Боголепова // 15 лет ЧОДЦ. Материалы научно-практической конференции: тез. докл. – Челябинск, 2006. – С. 40–42.
4. Бойченко Е.И. Особенности клиники, диагностики и лечения редких форм злокачественных опухолей почек у детей / Е.И. Бойченко, В.И. Лебедев, Т.А. Шароев // III съезд онкологов и радиологов СНГ: тез. докл. – Минск, 2004. – С.385–386.
5. Бондарь И.В. Злокачественные новообразования у детей: заболеваемость, смертность, продолжительность жизни / И.В. Бондарь // Рос. онкологич. журн. – 2002. – №1. – С.43–44.
6. Братчиков О.И. Опухоли почек / О.И. Братчиков, Е.А. Шумакова // Метод. рекомендации - Курск: Изд-во Кур. гос. мед. ун-та, 2001.
7. Веселый С.В. Диагностика и лечение нефробластом у детей / С.В. Веселый // Педиатрия. - 1988. - №11.- С.43-46.
8. Детская онкология.Национальная руководство.Под ред.М.Д.Алиева, В.Г.Полякова, Г.Л.Менткевича, С.А.Маяковой. М.2012.
9. Дурнов Л.А Злокачественные опухоли у детей./ Л.А. Дурнов, Б.Д. Маликов, Ю.Д. Шойхетман -Ташкент: изд-во им. Ибн Сины, 1991. - 77с
10. Дурнов Л.А. Настольная книга детского онколога / Л.А. Дурнов, Г.В. Голдобенко, С.Э. Сигел. - М., «Параллель», 1994. - 142с.
11. Дурнов Л.А. Нефробластома /Л.А. Дурнов, Т.А. Шароев // Медицинская газета. - 2005.- №21.- С.8-9.
12. Дурнов Л.А. Нефробластома. Опухоль Вильмса в свете проблем детской онкологии / Л.А.Дурнов // Российский вестник перинатологии и педиатрии - 1995. - №4. - С.10-13.
13. Дурнов. Л.А. Нефрология / Л.А. Дурнов // Клинические лекции по детской онкологии. Москва. 2004. - С.119 - 135.
14. Крапивин А.А. Опухоль почки, выбор диагностической и лечебной тактики: автореф. дис. ... докт. мед. наук. / А. А. Крапивин. - Москва, 2005. - 30с
15. Рошин Д.А. Современные подходы к лучевой терапии первичной нефробластомы у детей /Д.А. Рошин, И.В. Глеков // Радиология: Материалы VII Всероссийского научного форума: тез. докл. - М., 2006. – 206с.
16. Руководство по детской онкологии / под ред. Л.А. Дурнова. – М.,: Миклош, 2003. – С.338-61.
17. Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями у детей и подростков. Медпрактика-М, Москва, 2009.
18. Graf N, Semler O, Reinhard H „Prognosis of Wilm's tumor in the course of the SIOP trials and studies“, Urologe A 2004;43:421-428.