

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.Т.Исломов.¹, М.А.Гафур Ахуннов.², Йигиталиев А.Б.³

¹Национальный Детский Медицинский Центр МЗ РУз,

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз,

³Ферганский медицинский институт общественного здоровья.

Для цитирования: © Исломов С.Т., Гафур Ахуннов М.А., Йигиталиев А.Б.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ЖКМП.-2024.-Т.1.-№1.-С

Поступила: 19.01.2024

Одобрена: 10.02.2024

Принята к печати: 05.03.2024

Аннотация: Нефробластома или опухоль Вильмса является одной из актуальных проблем детской онкологии. Она по распространённости занимает ведущее место и составляет 5% всех детских злокачественных опухолей, и 80% всех диагностированных случаев рака почек у детей и подростков. Мутация гена P53 тесно связана с патогенезом нефробластомы. Обнаруженная ассоциация белка P53 с анаплазией указывает на возможность проведения таргетной терапии с анапластической формой нефробластомы. Проведён анализ подходов лечения нефробластомы по рекомендации Международного Общества детской онкологии (SIOP-RTSG) и Комитета по опухолям почек Группы детской онкологии (COG). Приведены результаты лечения по рекомендации этих двух Международных организаций по нефробластоме.

Ключевые слова: нефробластома, Опухоль Вильмса, WT, заболеваемость, смертность.

BOLALAR NEFROBLASTOMASINI DAVOLASHNING KLINIK-MORFOLOGIK XUSUSIYATLARI VA NATIJALARI (ADABIYOTLAR TAHLILI)

S.T.Islomov.¹, M.A.Gafur Axunov.², Yigitaliyev A.B.³

¹O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Bolalar Milliy tibbiyot markazi,

²O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi,

³Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti.

Izoh: © Isломov S.T., Gafur Axunov M.A., Yigitaliyev A.B.

BOLALAR NEFROBLASTOMASINI DAVOLASHNING KLINIK-MORFOLOGIK XUSUSIYATLARI VA NATIJALARI (ADABIYOTLAR TAHLILI).

KPTJ.-2024-N.1.-№1-M

Qabul qilindi: 19.01.2024

Ko'rib chiqildi: 10.02.2024

Nashrga tayyorlandi: 05.03.2024

Annotatsiya: Nefroblastoma yoki Vilms o'smasi bolalar onkologiyasining dolzarb muammolaridan biridir. Tarqalishi bo'yicha yetakchi o'rinni egallaydi va bolalardagi barcha xavfli o'smalarning 5 foizini va bolalar va o'smirlarda buyrak saratoni tashxisi qo'yilgan barcha holatlarning 80 foizini tashkil qiladi. P53 gen mutatsiyasi nefroblastomaning patogenezi bilan chambarchas bog'liq. P53 oqsilining anaplaziya bilan aniqlangan aloqasi nefroblastomaning anaplastik shakli bilan maqsadli terapiya qilish imkoniyatini ko'rsatadi. Nefroblastomani davolash usullarini tahlil qilish Xalqaro bolalar onkologiyasi jamiyati (SIOP-RTSG) va Bolalar onkologiyasi guruhining (COG) buyrak o'smalari qo'mitasining tavsiyalariga muvofiq amalga oshiriladi. Ushbu ikki xalqaro nefroblastoma tashkilotining tavsiyalari asosida davolash natijalari keltirilgan.

Kalit so'zlar: nefroblastoma, Vilms o'smasi, WT, kasallanish, o'lim.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES AND RESULTS OF TREATMENT FOR NEPHROBLASTOMA IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

Isломov S.T.¹, Gafur Akhunov M.A.², Yigitaliyev A.B.³

¹National Children's Medical Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan,

²Center for the development of professional qualifications of medical workers of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan,

³Fergana Medcial Institute of Public Health.

For situation: © Gafur Akhunov M.A., Isломov S.T., Yigitaliyev A.B.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES AND RESULTS OF TREATMENT FOR NEPHROBLASTOMA IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW).
JCPM.-2024.P.1.№1-A

Received: 19.01.2024

Revised: 10.02.2024

Accepted: 05.03.2024

Annotation: Nephroblastoma or Wilms tumor is one of the pressing problems in pediatric oncology. It occupies a leading place in terms of prevalence and accounts for 5% of all childhood malignant tumors, and 80% of all diagnosed cases of kidney cancer in children and adolescents. The P53 gene mutation is closely associated with the pathogenesis of nephroblastoma. The discovered association of the P53 protein with anaplasia indicates the possibility of targeted therapy with the anaplastic form of nephroblastoma. An analysis of treatment approaches for nephroblastoma was carried out according to the recommendations of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP-RTSG) and the Kidney Tumor Committee of the Children's Oncology Group (COG). The results of treatment based on the recommendations of these two International Nephroblastoma Organizations are presented.

Keywords: *nephroblastoma, Wilms tumor, WT, morbidity, mortality.*

Введение: Нефробластома или опухоль Вильмса проблема, которая продолжает бросать вызов клиницистам в их попытках достичь наилучшей выживаемости своих пациентов при минимизации заболеваемости. Общая выживаемость более 85% всех детей в настоящее время может быть достигнута с помощью комбинированной терапии с химиотерапией, хирургическим вмешательством, а в некоторых случаях и лучевой терапией.

Mahamdallie S., Yost S, (2019) опухоль Вильмса является второй по распространенности экстракраниальной солидной опухолью и наиболее распространенной злокачественной опухолью почки у детей [1]. На его долю приходится 5% всех детских злокачественных опухолей и 80% всех диагностированных случаев рака почек у детей и подростков. Поскольку опухоль Вильмса является злокачественной эмбриональной опухолью, большинство случаев диагностируется у детей в возрасте до 5 лет. В США и Канаде [2], заболеваемость оценивается примерно в 9 случаев на миллион детей в возрасте до 15 лет, что составляет 1 из 100 000 детей. Аналогичные показатели отмечаются в Европе, Австралии и Новой Зеландии, а в Азии, Центральной и Южной Америке – ниже. Такие районы, как Хараре, Зимбабве в Африке, имеют более высокий уровень заболеваемости – 16,5 на миллион. Большинство случаев опухоли Вильмса являются односторонними, в 5–10% случаев поражаются обе почки. Двусторонняя опухоль Вильмса чаще встречается у пациентов с фоновыми генетическими синдромами. С опухолью Вильмса связано более 15 различных синдромов, в том числе WAGR (опухоль Вильмса, аниридия, аномалии мочеполовой системы и ряд задержек развития), Дениса-Драша (опухоль Вильмса, диффузный мезангиальный склероз, приводящий к ранней почечной недостаточности, и интерсексуальные расстройства, которые могут варьироваться от неоднозначных до нормально выглядящих женских гениталий как у людей XY, так и у XX человек) и Беквита-Видемана (эмбриональные опухоли, макросомия, макроглоссия, гемигипертрофия, висцеромегалия, омфалоцеле, гипогликемия новорожденных и ушные складки). Только 10% случаев опухоли Вильмса связаны с основной конституциональной мутацией, в связи

с чем этиология большинства случаев неизвестна.

Мустафин Р.Н. (2022) рассматривает версию вероятной роли ретроэлементов в развитии опухоли Вильмса при хромосомных синдромах. Представлены данные об ассоциации опухоли Вильмса с хромосомными синдромами и поиск возможных причин данного феномена. В 10 % всех случаев нефробластома представлена наследственным опухолевым синдромом вследствие терминальных мутаций в генах-супрессорах, главным образом в гене W, реже в WT2, WTX, CTNBNB1, TP53 [3]. Данные гены характеризуются связью с ретроэлементами, которые играют важную роль в развитии опухоли Вильмса, способствуя канцерогенезу, вызывая геномную нестабильность. Ретроэлемент LINE-1 - негативный регулятор экспрессии W, в то время как гены-супрессоры подавляют активность ретроэлементов. Частью патогенеза синдромов Перлмана, Беквита-Видемана, WAGR, трисомии 18, обусловленных герминальными микроделециями, является активация ретроэлементов, способствующих соматическим хромосомным перестройкам, включая делеции, инверсии и транслокации, которые характерны для спорадической опухоли Вильмса.

Кроме этого, ретроэлементы являются источниками длинных некодирующих РНК и микроРНК при процессинге их транскриптов или в эволюции генов. При этом длинные некодирующие РНК влияют на развитие опухоли Вильмса различными механизмами: за счет влияния на ферроптоз (LncRNA AC007406.1, AC005208.1, LINC01770, DLGAP1-AS2, AP002761.4, STPG3-AS1, AC129507.1, AC234772.2, LINC02447, AC009570.1, ZBTB20-AS1 и LINC01179), на сигнальные пути Wnt/п-катенина (HOTAIR, MEG3), апоптоз (HAGLROS), на регуляцию экспрессии специфических микроРНК (SNHG6, MEG8, XIST, SNHG16, DLEU1, CRNDE, SNHG6, DLGAP1, OSTM1-AS1, EMX2OS, H19). И поскольку ретроэлементы играют важную роль в иницировании и прогрессировании опухоли Вильмса, использование некодирующих РНК, влияющих на активность РЭ при данной опухоли, перспективно для патогенетической таргетной терапии.

Так, микроРНК miR-144-3p (мишенью которой является ген CCDC88A, кодирующий онкогенный белок Girdin) может ингибировать пролиферацию и метастазы клеток опухоли.

Cunningham M.E., Klug T.D., et al. (2020) отмечают, что на опухоль Вильмса приходится более 90% всех злокачественных новообразований почек у детей [4]. Выживаемость после постановки диагноза и лечения в большинстве стран с высоким уровнем дохода является превосходной. Страны с низким и средним уровнем дохода (СНВД) по-прежнему испытывают трудности с выявлением и лечением опухолей Вильмса. Страны с высоким уровнем дохода сообщили о значительно более высоком медианном показателе заболеваемости, чем страны со средним уровнем дохода (8,6 [7,4-9,3] против 6,1 [4,9-8,7] ASR/миллион; $P < 0,01$), хотя страны с низким уровнем дохода сообщили о самом высоком медианном показателе заболеваемости в целом (9,8 [6,2-16,4] ASR/миллион). Страны с низким уровнем дохода имели наименьшее количество стран с регистрами ($n = 6$). Общая выживаемость варьировалась от 70% до 97% в странах с высоким уровнем дохода, от 61% до 94% в странах с уровнем дохода выше среднего, от 0% до 85% в странах с уровнем дохода ниже среднего и от 25% до 53% в странах с низким уровнем дохода. Задержка с постановкой диагноза, отсутствие доступного лечения и неадекватное последующее наблюдение способствовали значительным различиям в исходах.

Злокачественные опухоли у детей – редкие заболевания, на долю которых приходится менее 2% всей патологии детского возраста. Ежегодная заболеваемость злокачественными новообразованиями составляет 120–140 случаев на 1 млн детского населения, что для всей России с ее 25-миллионным детским населением соответствует 3000–3500 заболевших в год. При нефробластоме общие симптомы выражены незначительно, и педиатру необходимо обращать внимание на возможные деформации в проекции передней и боковых стенок брюшной полости, внимательно проводить пальпацию, при которой можно выявить бугристое плотноэластической консистенции образование в одной из половин

живота. Чаще всего возраст ребенка составляет от 3 до 7 лет. Достаточно часто на признаки опухоли при нефробластоме обращают внимание родители при купании ребенка или проведении легкого массажа. По мере прогрессирования опухолевого процесса присоединяются болевой синдром, микро- и макрогематурия, свидетельствующие о возможном подкапсульном [5]. Есть две большие исследовательские группы, которые имеют разные подходы, но удивительно похожие результаты. Подход Международного общества детской онкологии (принятый в большинстве стран мира) основан на предоперационной химиотерапии с последующим хирургическим вмешательством и дальнейшей терапией, в то время как подход Детской онкологической группы (применяемый в основном в США и Канаде) основан на первичной хирургии с последующим послеоперационным лечением [6].

Ученные дают характеристику кистозной частично дифференцированной нефробластомы (КЧДН) – редкой опухоли почки у детей [7]. Она является частью спектра мультикистозных опухолей почек, который также включает кистозную нефрому (КН) и кистозную опухоль Вильмса (КОВ). Несмотря на то, что гистологические диагностические критерии для всех этих трех образований хорошо известны, они клинически и рентгенологически неразличимы. Гистологические критерии кистозно-частично дифференцированной нефробластомы включают: опухоль образует дискретное образование, хорошо отграниченное от некистозной почечной паренхимы; она полностью состоит из кист и их тонких перегородок, которые являются единственной «твердой» частью опухоли; кисты выстланы уплощенным, кубовидным эпителием или эпителием Хобногового ногтя; а перегородки содержат бластемальные клетки в любом количестве, с другими эмбриональными стромальными или эпителиальными типами клеток или без них. Кистозная нефрома состоит из множественных перегородок, содержащих хорошо дифференцированный эпителий без бластемальных элементов. Кистозная опухоль Вильмса, помимо мультикистозного поражения, имеет солидный компонент, который может быть связан с кровоизлиянием и некрозом.

Кистозно-частично дифференцированная нефробластома практически не проявляет инвазионной способности. Поскольку кистозно-частично дифференцированная нефробластома не рецидивирует и не метастазирует и, по-видимому, имеет доброкачественное течение, рекомендуется простая нефрэктомия. Как отмечено рядом ученых лечение опухоли Вильмса является одним из больших достижений в области онкологии. Одним из ключевых факторов успеха является улучшенная стратификация риска, позволяющая увеличивать или уменьшать терапию в зависимости от риска рецидива.

Немецкие ученые [8] определили синдромы предрасположенности к опухолям и нефробластомам, а также раннюю диагностику с помощью визуализации. Спектр Беквита-Видемана (BWSp), и синдромы, связанные с W, синдром Дениса-Драша (DDS) и спектр WAGR (опухоль Вильмса, аниридия, аномалии мочеполовой системы и ряд задержек развития) являются синдромами предрасположенности к опухолям (TPS) опухоли Вильмса. Пациенты с ассоциированным синдромом предрасположенности к опухолям подвержены более высокому риску развития хронической болезни почек и двусторонних и метакронных опухолей, а также нефрогенного покоя. Стандартная визуализирующая диагностика при опухолях Вильмса включает ультразвуковое исследование почек и магнитно-резонансную томографию (МРТ). В современных исследованиях опухолей почек Umbrella SIOP-RTSG 2016 и Randomet 2017 торакальная компьютерная томография (КТ) также рекомендована в качестве стандарта. С другой стороны, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)-КТ и МРТ всего тела не являются частью рутинной диагностики. Авторы рекомендуют УЗИ почек каждые 3 месяца до 7-летнего возраста в случаях клинического подозрения или молекулярно доказанной предрасположенности к опухоли. Пациенты с синдромами предрасположенности к опухолям и регулярным УЗИ почек имеют меньший объем опухоли и более низкие стадии опухоли при диагностике опухолей Вильмса, чем пациенты без такого скрининга. Это позволяет снизить интенсивность терапии и облегчает проведение нефроносохраняющей операции, что прогностически

значимо, особенно при двусторонней нефробластомах. Ранняя диагностика опухоли Вильмса в контексте синдромов предрасположенности к опухолям обеспечивает максимально возможное сохранение здоровой и функциональной почечной ткани. Поэтому стандартизированный скрининг с помощью регулярного ультразвукового исследования почек должен прочно закрепиться в клинической практике. Первоначальный диагноз с синдромами предрасположенности к опухолям является клиническим и требует квалифицированного и внимательного обследования при наличии иногда малозаметных клинических проявлений, особенно в случае спектра Беквита-Видемана. Клинический диагноз должен сопровождаться генетическим тестированием, за которым затем следует ультразвуковой скрининг.

Интересный 30-летний опыт и клиническая характеристика детей с синдромом WAGR и опухолью Вильмса и/или нефробластом представлен в работе группы авторов европейских стран [9], которые были идентифицированы с помощью регистров Группы по изучению опухолей почек Международного общества детской онкологии. Было выявлено сорок три пациента. Средний возраст на момент постановки диагноза опухоли Вильмса (нефробластомы) составил 22 месяца (диапазон 6-44 месяца). Общая стадия была доступна для 40 пациентов, в том числе 15 (37,5%) с двусторонним заболеванием и ни одного с метастатическим заболеванием. Гистология была выполнена 42 пациентам; 6 нефробластомы без дальнейшего WT и 36 WT, в том числе 19 стромальных WT (52,8%), 12 смешанных WT (33,3%), 1 регрессивный WT (2,8%) и 2 других/неопределяемых WT (5,6%). Бластомальный тип ЖТ возник у 2 пациентов (5,6%) после длительного лечения нефробластатоматоза; Об анаплазии не сообщалось. Нефрогенные остатки присутствовали у 78,9% больных. Среди пациентов с ЖТ 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 84,3% (95% доверительный интервал, 72,4%-98,1%), а общая выживаемость составила 91,2% (95% доверительный интервал, 82,1%-100%).

События ($n = 6$) не включали рецидивы, но развитие контралатеральной опухоли ($n = 3$) происходило в течение 7 лет после первоначального диагноза, а 3 случая смерти были связаны с гепатотоксичностью ($n = 2$) и обструктивной кишечной непроходимостью ($n = 1$). Пациенты с WAGR имеют высокую частоту двустороннего заболевания и отсутствие метастатических или анапластических опухолей. Несмотря на то, что их можно лечить в соответствии с существующими протоколами WT, рекомендуется интенсивный мониторинг токсичности и наблюдение за оставшейся почкой (почками).

Достижения в клиническом лечении опухолей Вильмса высокого риска оценены в статье [10]. У большинства пациентов с опухолями Вильмса (WT) результаты отличные. Тем не менее, остаются подгруппы WT, для которых выживаемость составляет примерно 50% или ниже. Признавая, что состав этой группы высокого риска менялся с течением времени, отражая улучшения в терапии, в этой статье отмечается, что WT высокого риска включает пациентов с впервые диагностированной метастатической бластомальной гистологией или диффузной анапластической гистологией, тех, у кого наблюдается рецидив после первоначального лечения тремя или более различными химиотерапевтическими препаратами, или тех, у кого рецидив происходит более одного раза. В некоторых странах с низким или низким средним уровнем дохода социально-экономические факторы расширяют определение того, что представляет собой WT высокого риска. Поскольку традиционные методы лечения недостаточны для лечения большинства пациентов с WT высокого риска, срочно необходимо продвигаться вперед в лабораторных и ранних фазах клинических исследований для выявления активных форм нефробластом. Walz A.L., et al.(2023) авторы рассматривают биологию опухоли, биомаркеры и жидкостную биопсию при опухолях почек у детей [11]. В последние годы появляется все больше данных о прогностических факторах, которые могут быть использованы для стратификации лечения WT с целью улучшения результатов. В данной работе авторы рассматривают молекулярный ландшафт

WT и других опухолей почек у детей, а также прогностические факторы WT. Ученые также рассматривают возможность использования циркулирующей опухолевой ДНК/жидкостной биопсии для использования этого молекулярного ландшафта, с потенциальным использованием в будущем для дифференциации опухолей почек на момент постановки диагноза и выяснения внутриопухолевой гетерогенности, которая не очень хорошо оценивается при стандартной биопсии.

По мнению авторов Morgan E.D., et al., (2023) иммуногистохимическая экспрессия белка P53 при нефробластоме является предиктором неблагоприятного прогноза [12]. Иммуногистохимическая экспрессия белка P53 тесно связана со статусом мутации гена P53, который тесно связан с патогенезом нефробластомы или опухоли Вильмса. В исследовании авторов дано определение иммуногистохимической экспрессии белка P53 и его предикторов в фиксированных формалином блоках тканей, залитых парафином, у пациентов с нефробластомой. Была проанализирована серия из 83 гистологически диагностированных случаев нефробластомы из фиксированных формалином парафиновых тканевых блоков, хранящихся на кафедре патологии Университета Макерере в Кампале, Уганда. Для оценки экспрессии экспрессии белка P53 использовали моноклональные антитела к p53 (DO-7, DAKO). Для определения предикторов иммуногистохимической экспрессии белка P53 был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, а статистическая значимость рассматривалась, когда р-значение было менее 0,05. Большинство (42,2%, $n = 35$) случаев находились на поздних стадиях опухоли (III-V), и почти четверть (21,7%, $n = 18$) случаев относились к группе высокого риска. Иммуногистохимическая экспрессия белка P53 составила (8,4%, $n = 7$), и было больше (83,3%, $n = 5$) положительных анапластических случаев для белка P53 по сравнению с (2,6%, $n = 2$) экспрессии P53 для неанапластических случаев. Высокий риск (AOR = 3,42, 95% ДИ = 7,91-12,55, $p = 0,037$) и анаплазия (AOR = 1,41, 95% ДИ = 13,85-4,46, $p = 0,001$) были потенциальными предикторами иммуногистохимической экспрессии белка P53.

У большинства пациентов с нефробластомой в условиях ограниченных ресурсов диагностируются поздние клинические стадии. Обнаруженная в данном исследовании ассоциация белка P53 с анаплазией указывает на возможность проведения новой таргетной терапии для лечения пациентов с анапластической формой нефробластомы с фокусом на идентификацию молекул, приводящих к ее подавлению в таких субпопуляциях пациентов с нефробластомой.

Идентификация и характеристика стволовых клеток рака опухоли Вильмса приводится в статье американских авторов [7]. Нормальный нефрогенез человека включает в себя взаимное взаимодействие между двумя эмбриональными слоями: ветвящейся мочеточниковой зачаткой (UB) и окружающей мезенхимой шапки (CM). Индукция UB инициирует конденсацию КМ и начало дальнейшего развития почек, характеризующегося образованием перитубулярных агрегатов, за которыми следуют почечные везикулы, С-образные и S-образные тела, приводящие к полному созреванию функционального нефрона. Многие исследования [13] подтверждают наличие самообновляющихся, некоммутированных нефрогенных предшественников (НП) в специфическом поддомене КМ, совместно экспрессирующих транскрипционные факторы SIX2 и CITED1, главные гены, регулирующие нефрогенез [14]. Важно отметить, что правильный нефрогенез регулируется этими некоммутированными предшественниками, экспрессирующими SIX2 и CITED1, и коммутированными предшественниками, которые теряют CITED1, но все еще сохраняют экспрессию SIX2. Потеря CITED1 подготавливает клетки к почечной дифференцировке; таким образом, жесткая регуляция экспрессии SIX2 и CITED1 имеет решающее значение для нормального развития почек. У людей развитие почек прекращается примерно на 34-36 неделе гестационного возраста и эти НУП отсутствуют в зрелой постнатальной почке.

Стадирование нефробластомы проводится согласно Детской онкологической группе обычно после предварительной операции и перед химиотерапией. В соответствии с подходом Международного общества детской онкологии (SIOP), стадирование

завершается после неоадьювантной химиотерапии и хирургического вмешательства. Стадирование основано на гистологии, молекулярных особенностях, распространенности внепочечной опухоли, разрыве или разрыве опухоли, а также степени распространения на лимфатические узлы, брюшину или гематогенную [15].

Jackson TJ et al. (2022) считают, что необходима пункционная биопсия ядра опухоли почки у детей в условиях предоперационной химиотерапии [16]. Группа по изучению опухолей почек Международного общества детской онкологии (SIOP-RTSG) выступает за лечение детей с опухолью Вильмса (WT) с помощью предоперационной химиотерапии, в то время как Комитет по опухолям почек Группы детской онкологии (COG) выступает за первичную нефрэктомия (без биопсии), когда это возможно. Последовательные протоколы исследований SIOP-RTSG рекомендовали биопсию перед лечением детей с односторонними опухолями только в тех случаях, когда имелись признаки, указывающие на повышенную вероятность отсутствия WT, требующей изменения тактики. Опыт Великобритании в исследовании SIOP WT 2001 показал, что альтернативный подход к выполнению биопсии у всех детей с опухолевыми образованиями почек для определения гистологии при постановке диагноза редко приводит к изменению тактики лечения и может привести к ошибочному диагнозу (особенно у пациентов в возрастном диапазоне, типичном для WT). Несмотря на то, что более селективный подход к биопсии был рутинной практикой во всех других странах, участвовавших в исследованиях SIOP-RTSG, наблюдались различия между национальными группами. Для устранения этой вариативности и предоставления научно обоснованных рекомендаций по показаниям и рекомендуемому подходу к биопсии опухолей почки в рамках парадигмы SIOP была создана международная междисциплинарная рабочая группа из членов SIOP-RTSG.

Международное онкологическое общество (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) выступает за неоадьювантную химиотерапию при лечении нефробластомы [17].

В послеоперационном периоде гистологические данные используются для классификации риска резецированных опухолей. Авторы провели сравнение ответа, продемонстрированного при предоперационной визуализации, с количеством некроза, наблюдаемого при гистологии в послеоперационном периоде. 33 пациента с нефробластомой в течение 10-летнего периода имели адекватные записи визуализации и гистологии при исследовании. Для оценки изменений опухоли после неoadьювантной терапии использовали три метода и сравнивали с гистологическими данными. 1. Оценка некроза, 2. Поверхностные участки видимого некроза в опухоли, измеренные на статистической визуализации, 3. Изменение объема массы. Коэффициент Пирсона был рассчитан для измерения корреляции между гистологически наблюдаемым некрозом и рентгенологическими изменениями. Результаты считались значимыми, если $P < 0,05$. Не было выявлено корреляции между рентгенологическими изменениями при предоперационной визуализации и процентом некроза, наблюдаемого при гистологии. Изменение размера опухоли при рентгенологических исследованиях показало умеренную корреляцию с процентом некроза опухоли при гистологии, но не смогло предсказать классификацию опухолевого риска. При нефробластоме существует умеренная корреляция между уменьшением размера образования, отмеченного на визуализации после химиотерапии, и степенью некроза, обнаруженного в послеоперационном периоде при гистологии. Изменение размера опухоли не может быть использовано для прогнозирования классификации гистологического риска. Невозможно предсказать классификацию гистологического риска нефробластомы на основании изменений, продемонстрированных при предоперационной магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии без контрастирования.

Двусторонняя опухоль Вильмса (BWT) составляет примерно 5–8% опухолей Вильмса (WT). Тем не менее, Детская онкологическая группа (COG) сообщила, что 4-летняя бессобытийная выживаемость (EFS) и общая выживаемость (OS) пациентов с BWT в

AREN0534 составила 82,1% и 94,9% соответственно. По сравнению с отчетом National Wilms Tumor Study-5 (NWT5-5), 4-летние EFS и OS BWT составили 56,0% и 80,8% соответственно, что значительно улучшилось; однако вероятность длительной терминальной стадии почечной недостаточности (ТХПН) при ББТ оставалась значительно выше, чем при односторонней WT. Сохранение почечной паренхимы имеет важное значение для снижения частоты развития почечной недостаточности. Кроме того, нефроносохраняющая хирургия (НСС) может удалить опухоли, сохраняя нормальную почечную паренхиму и снижая частоту терминальной стадии почечной недостаточности. В нем кратко изложено, как максимизировать нефрон-сберегающий метод, чтобы обеспечить полную резекцию опухоли и отрицательные хирургические края, тем самым улучшив прогноз у детей с билатеральным WT.

У детей с билатеральной опухолью Вильмса нефроносохраняющая хирургия необходима для сохранения почечной ткани и снижения частоты развития почечной недостаточности. Таким образом, применение нефроносохраняющей хирургии должно быть улучшено для снижения частоты терминальной стадии почечной недостаточности. В 2006 г. 10-летняя выживаемость у пациентов с БОБТ, получавших NWT5-4, составила 82,1%. Наблюдение было проведено за 28 детьми с болезнью Вильмса Японской группой по изучению опухолей (JWiTS) в среднем 8 лет (1,3–13,1 года). Показатели EFS и OS за 5 лет составили 85,5% и 92,6% соответственно. Однако для сохранения почек процент хирургического лечения составил всего 56% от 56 почек. В AREN0534 году 87% пациентов имели по крайней мере одну НСС; тем не менее, только 35% имели двустороннюю НСС. В исследовании Fang Y, Li Z, (2023) [18, 19] 48 пациентам (68,6%) была выполнена двусторонняя НСС, 22 (31,4%) – односторонняя НСС + контралатеральная тотальная нефрэктомия, БФС за 4 года – 67,9%, ОБ за 4 года – 89,3%. Доля детей с двусторонней НСС была выше, чем в литературе, в то время как выживаемость соответствовала описанной в литературе.

EFS был похож на большинство сообщений в литературе, но ниже, чем у AREN0534, который, как считалось, был связан с предоперационной химиотерапией только винкристином и актиномицином D, и большинство из них без доксорубина.

Заключение: Результаты проведенного анализа литературы показывают об успехах для пациентов с опухолью Вильмса >90% для всех стадий. Успехи были достигнуты благодаря изучению нефробластомы в многоцентровых и многонациональных исследованиях за последние 50 лет, возглавляемым двумя основными группами - Международным обществом детской онкологии (SIOP) и Группой детской онкологии (COG). Несмотря на то, что две группы имеют разные подходы, результаты выживания удивительно похожи. В целом, при подходе SIOP, который применяется в Европе и большинстве других стран мира, пациенты сначала лечатся предоперационной химиотерапией; затем следует хирургическое вмешательство и, при необходимости, послеоперационная химиотерапия и лучевая терапия.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

- Гафурова, Х., Кахаров, З. Мультиметрическая ультразвуковая диагностика нефробластом у детей дошкольного возраста региона Андижанской области //Экспериментальная медицина: сегодня и в будущем, 2023.-1(1), 29–30.
- Мустафин Р. Н. Вероятная роль ретроэлементов в развитии опухоли Вильмса при хромосомных синдромах //Онкоурология. – 2022. – №. 4. – С. 99-107.
- Сусулева Н.А., Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Савельева М.И. Проблемы детской онкологии. Онконастороженность. //Consilium Medicum. 2023; 25(8):497–504
- Beckwith JB. Precursor lesions of Wilms tumor: clinical and biological implications. //Med Pediatr Oncol. 1993;21(3):158-68.
- Carvalho ACM, Silva IM, Martins FP, Amaro AP, Carvalho EM. Cystic partially differentiated nephroblastoma: a rare pediatric renal tumor-case report. //Radiol Case Rep. 2020 Jun 5;15(8):1133-1137.
- Coorens THH, Treger TD, Al-Saadi R, Straathof K, Pritchard-Jones K, Behjati S. Embryonal precursors of Wilms tumor. //Science. 2019 Dec 6;366(6470):1247-1251.
- Cunningham ME, Klug TD, Nuchtern JG, Chintagumpala MM, Venkatramani R, Lubega J, Naik-Mathuria BJ. Global Disparities in Wilms Tumor. //J Surg Res. 2020 Mar;247:34-51.
- Da Sacco S, Thornton ME, Petrosyan A, Lavarreda-Pearce M, Sedrakyan S, Grubbs BH, De Filippo RE, Perin L. Direct isolation and characterization of human nephron progenitors. //Stem Cells Transl Med. 2017 Feb;6(2):419-433.
- de Jesus LE, Fulgencio C, Leve TC, Dekermacher S. Nephroblastomatosis and wilms tumor: dangerous liaisons. //Int Braz J Urol. 2022 Jan-Feb;48(1):157-164.
- Dix DB, Seibel NL. Et al. Treatment of Stage IV Favorable Histology Wilms Tumor With Lung Metastases: A Report From the Children's Oncology Group AREN0533 Study. //J Clin Oncol. 2018 Jun 1;36(16):1564-1570
- Fang Y, Li Z, Song H, Sun N, Zhang W. Treatment of bilateral Wilms' tumor in children: how to improve the application of nephron-sparing surgery. //Pediatr Surg Int. 2023 Mar 1;39(1):145
- Fang Y, Li Z, Song H, Sun N, Zhang W. Treatment of bilateral Wilms' tumor in children: how to improve the application of nephron-sparing surgery. //Pediatr Surg Int. 2023 Mar 1;39(1):145.
- Geller JI. Current standards of care and future directions for "high-risk" pediatric renal tumors: Anaplastic Wilms tumor and Rhabdoid tumor.// Urol Oncol. 2016 Jan;34(1):50-6.
- Hol JA, Jongmans MCJ, van den Heuvel-Eibrink MM; International Society of Pediatric Oncology Renal Tumor Study Group (SIOP-RTSG). Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: The 30-year SIOP-RTSG experience. //Cancer. 2021 Feb 15;127(4):628-638.

15. Jackson TJ, Brisse HJ, Pritchard-Jones K, Nakata K, Morosi C, Oue T, Irtan S, Vujanic G, van den Heuvel-Eibrink MM, Graf N, Chowdhury T; SIOP RTSG Biopsy Working Group. How we approach paediatric renal tumour core needle biopsy in the setting of pre-operative chemotherapy: A Review from the SIOP Renal Tumour Study Group. //Pediatr Blood Cancer. 2022 Sep;69(9):e29702
16. Mahamdallie S, Yost S, Poyastro-Pearson E, Rahman N. Identification of new Wilms tumour predisposition genes: an exome sequencing study. //Lancet Child Adolesc Health. 2019 May;3(5):322-331.
17. McMahon AP. Development of the Mammalian Kidney. //Curr Top Dev Biol. 2016;117:31-64.
18. Middleton PJ, Banieghbal B, Pitcher RD, Schubert P. Radiological response and histological findings in nephroblastoma: Is there any correlation? //Afr J Paediatr Surg. 2020 Jul-Dec;17(3 & 4):39-44.
19. Morgan ED, Yahaya JJ, Ngaiza AI, Othieno E, Livex OA. Immunohistochemical expression of P53 protein in nephroblastoma: a predictor of unfavorable prognosis. //J Egypt Natl Canc Inst. 2023 Jul 31;35(1):23.
20. Nelson MV, van den Heuvel-Eibrink MM, Graf N, Dome JS. New approaches to risk stratification for Wilms tumor. //Curr Opin Pediatr. 2021 Feb 1;33(1):40-48.
21. Ortiz MV, Koenig C, Armstrong AE, Brok J, Spreafico F. Advances in the clinical management of high-risk Wilms tumors. //Pediatr Blood Cancer. 2023 Mar;70(3):e30153
22. Parsons LN. Wilms Tumor: Challenges and Newcomers in Prognosis. //Surg Pathol Clin. 2020 Dec;13(4):683-693.
23. Pater L, Melchior P, Rube C, Cooper BT, McAleer MF, Kalapurakal JA, Paulino AC. Wilms tumor. //Pediatr Blood Cancer. 2021 May;68
24. Petrosyan A, Villani V, Aguiari P, Da Sacco S, Perin L. Identification and characterization of the wilms tumor cancer stem cell. //Adv Sci (Weinh). 2023 Jul;10(20):e2206787.
25. Walz AL, Maschietto M, Crompton B, Evageliou N, Dix D, Tytgat G, Gessler M, Gisselsson D, Daw NC, Wegert J. Tumor biology, biomarkers, and liquid biopsy in pediatric renal tumors. //Pediatr Blood Cancer. 2023 May;70 Suppl 2:e30130
26. Welter N, Furtwängler R, Schneider G, Graf N, Schenk JP. Tumorprädispositions syndrome und Nephroblastom : Frühe Diagnose mit Bildgebung [Tumor predisposition syndromes and nephroblastoma : Early diagnosis with imaging]. //Radiologie (Heidelb). 2022 Dec;62(12):1033-1042.

Информация об авторах:

© ИСЛОМОВ С.Т. - Национальный Детский Медицинский Центр МЗ РУз.

© ГАФУР АХУНОВ М.А. - Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз.

© ЙИГИТАЛИЕВ А.Б. - Ферганский медицинский институт общественного здоровья. г.Фергана, Узбекистан.

Muallif haqida ma'lumot:

© ISLOMOV S.T. - O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Bolalar Milliy tibbiyot markazi.

© GAFUR AXUNOV M.A. - O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi.

© YIGITALIYEV A.B. - Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti. Farg'ona sh, O'zbekiston.

Information about the authors:

© ISLOMOV S.T. - National Children's Medical Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

© GAFUR AKHUNOV M.A. - Center for the development of professional qualifications of medical workers of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

© YIGITALIEV A.B. - Fergana Medical Institute of Public Health. Fergana, Uzbekistan.