Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии

Реферат на тему

**Нефробластома**

**Выполнила:** студентка 5 курса

3 группы педиатрического факультета

Вятченникова Валерия Витальевна

**Проверил:** доцент кафедры, к.м.н.

Ненарокомов Александр Юрьевич

 Волгоград 2022 г.

**Оглавление**

[Основная информация 3](#__RefHeading___Toc1158_2723862259)

[Клиническое стадирование 4](#__RefHeading___Toc1160_2723862259)

[Клинические симптомы и диагностика 5](#__RefHeading___Toc1162_2723862259)

[Диагностика 7](#__RefHeading___Toc1164_2723862259)

[Лечение 9](#__RefHeading___Toc1166_2723862259)

# Основная информация

Нефробластома, или опухоль Вилмса – врождённая эмбриональная злокачественная опухоль почки с частотой 1:100000 детей в возрасте до 14 лет в год. Опухоль выявляется преимущественно в возрасте 1-6 лет, с одинаковой частотой болеют девочки и мальчики. В 5% случаев наблюдаются двусторонние нефробластомы. До 1/3 пациентов с нефробластомой имеют пороки развития: аниридия, гемигипертрофия, пороки развития мочеполовой системы, пороки развития костно-мышечной системы, ассоциированные с синдромами Beckwith-Wiedemann, WAGR-синдром, синдром Denys-Drash, нейрофиброматозом I типа.

Для нефробластомы характерно гематогенное и лимфогенное метастазирование, при этом лимфогенное метастазирование является ранним. Поражаются лимфоузлы в воротах почек, парааортальные лимфоузлы и лимфоузлы ворот печени. При нефробластоме может встречаться опухолевый тромб в нижней полой вене. Гематогенное метастазирование чаще выявляется в легкие, реже - печень. При первичной диагностике у 20-25% больных нефробластомой выявляется метастазирование: легкие - 10%, печень – менее 5%, периферические забрюшинные лимфоузлы – 10%.

Гистологическое строение и гистологическая классификация

Опухоли почки характеризуется гистологической гетерогенностью. Около 80% нефробластомы составляет «классический» вариант опухоли.

Гистологическое стадирование по Smidt/Harms предусматривает выделение 3 степеней злокачественности опухолей почки у детей, связанных с прогнозом заболевания.

Гистологическая классификация опухолей почки по Smidt/Harms после





В классификации опухолей почки (2007г) опухоль Вилмса относится к нефробластным опухолям, другие новообразования почки не являются опухолью Вилмса.

Классификация опухолей почек у детей (2007)

• Нефробластные опухоли - опухоль Вилмса

• Мезенхимальные опухоли - светлоклеточная саркома почки, АТРО почки, мезобластическая нефрома

• Метанефронные опухоли - метанефронная аденома, метанефронная аденофиброма, метанефронная стромальная опухоль, оссифицирующая ренальная опухоль у младенцев

• Эпителиальные опухоли - ренально-медуллярная карцинома, папиллярноклеточная ренальная карцинома

• Другие опухоли - ПНЭО, синовиальная саркома, анапластическая саркома почки.

# **Клиническое стадирование**

В настоящее время группы SIOP и NWTS используют единую систему стадирования нефробластомы, которая является определяющей для лечения:

I стадия – опухоль локализуется в пределах почки, возможно полное удаление

II стадия – опухоль распространяется за пределы почки, возможно полное удаление, в т.ч.:

• прорастание капсулы почки, с распространением в околопочечную клетчатку и/или в ворота почки,

• поражение регионарных лимфатических узлов (стадия II N+),

 • поражение внепочечных сосудов,

• поражение мочеточника

III стадия - опухоль распространяется за пределы почки, возможно неполное удаление, в т.ч.:

• в случае инцизионной или аспирационной биопсии,

• пред- или интраоперационный разрыв,

• метастазы по брюшине,

• поражение внутрибрюшных лимфоузлов, за исключением регионарных ,

• опухолевый выпот в брюшную полость,

• нерадикальное удаление

IV стадия – наличие отдалённых метастазов

V стадия – двусторонняя нефробластома Варианты двусторонних нефробластом включают:

А – поражение одного из полюсов обоих почек

Б – поражение одной почки с вовлечением ворот в опухолевой процесс (тотальное или субтотальное) и одного из полюсов второй почки

С – поражение обеих почек с вовлечением в процесс ворот (тотальное или субтотальное)

Классификация нефробластомы по системе TNM в настоящее время сохраняет в основном историческое значение. Данная классификация основана на выделении 4 стадий. Она предусматривает клиническое и послеоперационное стадирование.

# Клинические симптомы и диагностика

Наиболее частый признак опухоли Вилмса - определяемая пальпаторно опухоль в брюшной полости. Нефробластома может длительное время протекать бессимптомно. Иногда, отмечаются боли в животе. Гематурия может выявляться при микроскопическом исследовании. Гипертензия отмечается приблизительно у 25 % пациентов.

# Диагностика

Как и при всех других злокачественных опухолях, диагностика нефробластомы основана на морфологическом заключении. Однако в отношении нефробластомы допускается исключение из правила проведения биопсии перед началом химиолучевой терапии. Во время биопсии возникает нарушение целостности псевдокапсулы, и заключённый в псевдокапсулу опухолевый детрит, имеющий кашицеобразный характер, рассеивается по брюшной полости или по ходу иглы, что увеличивает распространённость опухоли, изменяет клиническую стадию заболевания (автоматически переводит в 3 стадию) и ухудшает прогноз заболевания. Поэтому у пациентов >6 месяцев и <16 лет диагноз нефробластомы устанавливают при консервативном обследовании. Этому способствует наличие чётких диагностических признаков нефробластомы, сводящих ошибки диагностики к ничтожному минимуму. Гистологический диагноз устанавливается после предоперационной химиотерапии. Подтверждение диагноза в референс лаборатории является обязательным.

В то же время, отдельные зарубежные протоколы предполагают первоначальное удаление почки с опухолью или её биопсию, даже при сомнительной резектабельности опухоли. В соответствии со стратегией NWTS, такой подход позволяет избежать ошибки консервативной диагностики и провести тщательную ревизию органов брюшной полости, исключив или обнаружив поражённые метастазами лимфоузлы и опухоль противоположной почки (по данным NWTS, в 30% случаев двусторонней нефробластомы опухоль второй почки не визуализируется методами консервативной диагностики).

Диагностика первичной опухоли основана на выявлении типичных признаков нефробластомы и исключении других заболеваний. В круг дифференциальных диагнозов входят пороки развития почки, гидронефроз, нейрогенные опухоли и другие опухоли забрюшинного пространства, опухоли печени, гамартома.

Диагностика нефробластомы и определение стадии включает лабораторные исследования и инструментальные.

Лабораторные исследования включают: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови и исследование катехоламинов в моче и сыворотке крови (для исключения нейробластомы).

Инструментальные методы обследования включают:

1. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – выявление опухоли в трех измерениях и определение объема опухоли. При УЗИ может быть визуализирован опухолевый тромб в нижней полой вене.

2. Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с оральным и внутривенным контрастированием

3. Магнитно-резонансная томография брюшной полости и забрюшинного пространства без и с контрастным усилением (даёт дополнительную информацию о распространённости и связи опухоли с окружающими органами).

4. Ангиография выполняется при сомнениях в диагнозе. На ангиограммах обнаруживается патологическая сеть сосудов, выявляется источник кровоснабжения. Ангиографически возможно визуализировать опухолевый тромб в нижней полой вене.

5. Радиоизотопное исследование почек – реносцинтиграфия позволяет оценить как суммарную функцию почек, так и отдельно функцию каждой из них.

Диагностика метастазов включает:

1. рентгенографию грудной клетки

2. при подозрении на метастазы в легкие – КТ органов грудной клетки.

3. УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства также оценивает метастазы в регионарные лимфоузлы, печень, другие органы и ткани, выпот в брюшную полость

Важное значение имеет проведение дифференциального диагноза между нефробластомой и нейробластомой, поскольку клиника и диагностическая картина при этих опухолях могут быть в ряде случаев сходной. С этой целью при первичной диагностике исследуется миелограмма - для исключения метастазов нейробластомы в костный мозг, исследуется экскреция катехоламинов в моче. В сложных случаях дифференциальной диагностики с нейрогенными опухолями обязательно проводится MIBG-сцинтиграфия

# Лечение

Стандартным лечением нефробластомы является комплексное лечение: химиотерапия, туморнефроуретерэктомия и лучевая терапия (протокол SIOP 2001)

Химиотерапия

Проводится комбинированная химиотерапия. Базовой комбинацией цитостатических препаратов предоперационной химиотерапии является сочетание винкристина и дактиномицина при стадиях II и III, при IV стадии дополнительно назначается доксорубицин. Предоперационная химиотерапия по программе SIOP проводится у больных в возрасте старше 6 мес и младше 16 лет. Целью предоперационной химиотерапии является повышение числа больных с послеоперационной стадией I и уменьшение разрыва опухоли во время операции, уменьшение объема постоперационной ПХТ, выявление “хороших ответчиков” и выявление “резистентной опухоли”.

При I-III стадиях предоперационная химиотерапия выполняется в течение 4-х недель: Винкристин 1,5 мг/м 2 при массе больше 12 кг (1,0мг/м 2 - меньше 12 кг) (max 2,0 мг) в/в 1, 2, 3, 4 недели

Дактиномицин 45 мкг/кг при массе больше 12 кг (30 мкг/кг - меньше 12 кг) (max 2000 мкг) 1 и 3 недели.

При IV стадии предоперационная химиотерапия выполняется в течение 6-и недель тремя химиопрепаратами:

Винкристин 1,5 мг/м 2 (max 2,0 мг) 1,2,3,4,5,6 недели

Дактиномицин 45 мкг/кг (max 2000 мкг) 1, 3, 5 недели

Адриамицин 50 мг/м 2 больше 12 кг (33 мг/м 2 - меньше 12 кг) 1 день 1, 5 недели

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, должна быть выполнена через 5 недель после начала предоперационной химиотерапии.

Послеоперационная химиотерапия выполняется соответственно гистологическому варианту и стадии опухоли.

При I стадии и низкой степени злокачественности (низкий риск) послеоперационная химиотерапия не проводится. У пациентов с I стадией, стандартного риска и объемом опухоли <500 мл послеоперационная химиотерапия проводится двумя химиопрепаратами в течение 4 недель.

При атонии кишечника введение VCR после операции откладывается.

 Винкристин 1,5 мг/м 2 (max 2,0 мг) 1, 2, 3, 4 недели

Дактиномицин 45 мкг/кг (max 2000 мкг) 2 неделя

У пациентов с I стадией, высокого риска у всех больных и стандартного риска объемом опухоли ≥500 мл послеоперационная химиотерапия проводится тремя химиопрепаратами в течение 28 недель.

 Винкристин 1,5 мг/м 2 (max 2,0 мг) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11,12, 14,15, 17,18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 недели

Дактиномицин 45 мкг/кг (max 2000 мкг) 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 недели

Доксорубицин 50мг/м 2 2, 8, 14, 20, 26 недели При II стадии низкого риска выполняется послеоперационная химиотерапия двумя химиопрепаратами в течение 28 недель.

Винкристин 1,5 мг/м 2 (max 2,0 мг) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11,12, 14,15, 17,18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 недели

Дактиномицин 45 мкг/кг (max 2000 мкг) 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 недели

При II стадии стандартного риска и объеме опухоли <500 мл выполняется послеоперационная химиотерапия двумя химиопрепаратами в течение 28 недель.

Винкристин 1,5 мг/м 2 (max 2,0 мг) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 / 11, 12/ 14, 15 /17, 18 / 20, 21 / 23, 24 / 26, 27 недели

Дактиномицин 45 мкг/кг (max 2000 мкг) 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 недели

Пациенты высокого риска (высокая степень злокачественности) II-III стадии и стандартного риска только при объеме опухоли ≥500 мл получают постоперационную химиотерапию - Доксорубицин, Циклофосфамид, Этопозид и Карбоплатин в течение 34 недель:

Этопозид 150 мг/м 2 при массе больше 12 кг (100мг/м 2 - меньше 12 кг) 1-часовая инфузия 1, 2, 3 дни 4, 10, 16, 22, 28, 34 недели

Карбоплатин 200 мг/м 2 при массе больше 12 кг (133мг/м 2 - меньше 12 кг) 1-часовая инфузия 1, 2, 3 дни 4, 10, 16, 22, 28, 34 недели

Адриамицин 50 мг/м 2 при массе больше 12 кг (33мг/м 2 - меньше 12 кг) 6-часовая инфузия 1 день 1, 7, 13, 19, 25, 31 недели

Циклофосфамид 450/м 2 при массе больше 12 кг (300мг/м 2 - меньше 12 кг) 1-часовая инфузия с месной 1, 2, 3 дни 1, 7, 13, 19, 25, 31 недели

При III стадии низкого риска выполняется послеоперационная химиотерапия двумя химиопрепаратами в течение 28 недель.

Винкристин 1,5 мг/м 2 (max 2,0 мг) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 недели

Дактиномицин 45 мкг/кг (max 2000мкг) 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 недели

При III стадии стандартного риска и объеме опухоли <500 мл послеоперационная химиотерапия предлагается тремя химиопрепаратами в течение 28 недель.

Винкристин 1,5 мг/м 2 (max 2,0 мг) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 недели

Дактиномицин 45 мкг/кг (max 2000 мкг) 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 недели

Доксорубицин 50мг/м 2 2, 8, 14, 20, 26 недели Исследуется эффективность при данной стадии химиотерапии двумя препаратами.

При стадии IV (инициально с метастазами) послеоперационная ХТ выполняется соответственно гистологическому варианту и стадии, если к моменту операции больше не выявляются метастазы.

У пациентов с удаленной опухолью и полной элиминацией метастазов после предоперационной химиотерапии или после удаления метастазов и средней степени злокачественности опухоли при локальной стадии I-III выполняется химиотерапия тремя препаратами VCR, ACT-D, DOX (max доза доксорубицина 300мг/м 2 ).

 Винкристин 1,5 мг/м 2 (max 2,0 мг) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 25, 27, 28 недели

Дактиномицин 45 мкг/кг (max 2000 мкг) 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 24, 27 недели

Доксорубицин 50мг/м 2 2, 8, 14, 20, 27 недели.

 При неполной элиминации метастазов, а также при высоком риске (высокой степени злокачественности) послеоперационная химиотерапия включает доксорубицин, вепезид, карбоплатин, циклофосфамид:

Этопозид 150 мг/м 2 1-часовая инфузия 1, 2, 3 дни 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28, 34 недели

Карбоплатин 200 мг/м 2 1-часовая инфузия 1, 2, 3 дни 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28, 34 недели

Адриамицин 50 мг/м 2 6-часовая инфузия 1 день 1, 7, 19, 31 недели

Циклофосфамид 450/м 2 1-часовая инфузия с месной 1, 2, 3 дни 1, 7, 19, 31 недели

Химиотерапия начинается при абсолютном количестве нейтрофилов >1000 и уровне тромбоцитов >100000/мкл.

У пациентов <6 месяцев доза всех химиопрепаратов редуцируется на 50%. Если вес ребенка меньше 12 кг доза химиопрепаратов составляет 2/3 (редукция на 1/3). Важным является определение кумулятивной суммарной дозы химиопрепаратов, превышение которой может вызывать отдаленные последствия в будущем.

Кумулятивная суммарная доза этопозида - 2700 мг/м 2

Кумулятивная суммарная доза карбоплатина - 3600 мг/м 2

Кумулятивная суммарная доза циклофосфамида - 8100 мг/м 2 Кумулятивная суммарная доза доксорубицина - 300 мг/м 2 11

Хирургическое лечение

Рекомендуется выполнение радикальной операции с одномоментным удалением всей ткани опухоли.

При односторонней нефробластоме производится туморнефроуретерэктомия. Туморнефроуретерэктомию выполняют из срединной лапаротомии. Выбор любого иного доступа является грубой ошибкой, т.к. только срединная лапаротомия обеспечивает достаточные возможности для ревизии брюшной полости, туморнефроуретерэктомии и удаления поражённых метастазами лимфатических узлов. При опухоли больших размеров, прорастающей в соседние органы (диафрагму, печень), необходимо выполнение торакофрениколапаротомии. Удаление опухоли производится единым блоком. Необходимо обращать особое внимание на предупреждение интраоперационного разрыва опухоли и заблаговременную перевязку сосудов почки. Перевязку и пересечение мочеточника следует производить после его мобилизации как можно дистальнее.

На операции должна быть выполнена комплексная ревизия органов брюшной полости, включающая ревизию печени и контралатеральной почки.

Все лимфатические узлы должны быть исследованы и маркированы. При наличии увеличенных лимфоузлов в забрюшинном пространстве, парааортальных, мезентериальных, в воротах печени, подвздошных и т.д., необходимо выполнить их биопсию. Если лимфатические узлы интактны, удаляются один или более лимфатических узлов для морфологического исследования.

При отсутствии полной регрессии лёгочных метастазов после химиотерапии выполняется стерно- или торакотомия с удалением лёгочных метастазов, в случае их резектабельности.

**Лучевая терапия**

Лучевая терапия выполняется после получения гистологического заключения и установления стадии во время операции. Лучевая терапия проводится параллельно послеоперационной ПХТ, начинается на 2-3 неделе после туморнефрэктомии. Облучение проводится на линейном ускорителе 4-6 MV. Длительность лучевой терапии составляет 7-10 дней.

Объем облучения зависит от результатов операции, но во всех случаях выполняется тщательное экранирование печени, селезенки и противоположной почки.

Показаниями послеоперационной локальной лучевой терапии с облучением ложе опухоли являются:

- Стандартный риск нефробластомы, III стадия (поражение регионарных лимфоузлов, разрыв опухоли, неполное удаление опухоли)

- Высокий риск (высокая степень злокачественности опухоли), стадия II и стадия III

- Стадия IV и V – в зависимости от локальной стадии.

Доза локального облучения составляет 12 Гр, при билатеральной – 10 Гр. Облучается дотерапевтический объем опухоли. При разрыве опухоли облучается весь живот в дозе 20 Гр. При наличии метастазов в легкие после химиотерапии облучаются оба легких в дозе 12 Гр, при метастазах в печень – печень в дозе 20Гр. Разовая доза лучевой терапии составляет 1,8- 2,0 гр, при большом объеме облучения – 1,5 гр. Ложем опухоли является контур почки, а так же предлежащие ткани вовлеченные в опухолевый процесс. Для включения в область облучения большего количества пораженных зон (например, парааортальные лимфатические узлы, вовлеченные в опухолевый процесс) порталы должны быть расширены.

 При разрыве опухоли выполняется облучение живота.

При IV стадии заболевания и средней степени злокачественности облучение проводится у пациентов с неполной элиминацией или неоперабельных метастазах. У всех пациентов IV стадии высокого риска (высокой степени злокачественности) проводится облучение: при локальной I стадии – только метастазы в легкие или другие органы, при II и III стадиях – локальное облучение ложа опухоли и метастазы в легкие. Облучение выполняется между 2-5 неделями после операции, параллельно с послеоперационной химиотерапией.

Доза всех химиопрепаратов на фоне лучевой терапии редуцируется на 1/3.

Современные подходы к лечению нефробластомы в Европе и Северной Америке схожи в части проведения туморнефроуретерэктомии, адъювантной химиотерапии и лучевой терапии. Различия между протоколами NWTS-5 и SIOP заключаются в проведении предоперационной (неоадъвантной) химиотерапии.

В США и Канаде лечение нефробластомы традиционно начинается с операции – без проведения предоперационной химиотерапии. Исключением является наличие нерезектабельной опухоли и наличие опухолевого тромба в нижней полой вене. В этих случаях производится инцизионная или аспирационная транскутанная биопсия. При этом предоперационная химиотерапия начинается немедленно после получения морфологического заключения. В подобных случаях стадия заболевания и объём необходимого лечения после проведённой биопсии, как правило, не изменяются в связи с запущенностью опухоли.

Послеоперационное лечение в группах NWTS и SIOP зависит от стадии заболевания и гистологического типа опухоли.