



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ
ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
детей, больных нефробластомой (опухоль Вилмса)**

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

**Е.И. Бойченко, И.В. Глеков, А.П. Казанцев, О.А. Капкова, П.А. Керимов,
М.А. Рубанский, М.В. Рубанская, Д.В. Рыбакова**

Москва 2014

Определение:

Нефробластома (опухоль Вилмса - ОВ) – одна из наиболее часто встречающихся злокачественных эмбриональных опухолей у детей. С точки зрения эмбриогенеза нефробластома представляет собой солидную злокачественную опухоль, состоящую из производных нефрогенной ткани на разной степени дифференцировки.

Эпидемиология

В структуре злокачественных опухолей у детей нефробластома занимает 4 место, уступая гемобластомам, новообразованиям ЦНС и саркомам мягких тканей. Частота её составляет от 0,4 до 1 на 100 000 детей. Чаще всего ОВ встречается у детей в возрасте 2-5 лет, редко у новорожденных и еще реже у детей старше 8 лет, как казуистика - у взрослых. Обычно ОВ возникает спорадически, а в 2% случаев она имеет семейный характер. В 10% случаев она развивается у детей с пороками развития (чаще мочеполовой системы) или генетическими синдромами. Частота заболевания среди девочек и мальчиков одинакова. В 6-10% случаев встречается билатеральное поражение почек, преимущественно у детей до 2 лет. В 2% случаев опухоль поражает подковообразную почку. Описаны случаи внеорганного расположения опухоли.

Диагностика

Оценивается общее состояние больного, уточняется локализация опухоли и степень ее распространения, с обязательным морфологическим подтверждением диагноза. При этом обязательно соблюдение принципа ургентности.

При сборе анамнеза особое внимание следует уделить онкологическому семейному анамнезу - наличие доброкачественных, или злокачественных опухолей у членов семьи и врожденных пороков развития.

Физикальное исследование:

- Рост и масса тела, физикальный осмотр.
- Локализация и размеры опухоли.
- Размеры печени (по Курлову).
- Артериальное давление.
- Состояние лимфатических узлов.
- Наличие аномалий развития (аниридия, гемигипертрофия, урогенитальные пороки развития и другие).

Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови (развернутый).
- Общий анализ мочи.
- Коагулограмма.

- Биохимический анализ крови (глюкоза, мочеви́на, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, электролиты).
- Клиренс по эндогенному креатинину.
- Определение группы крови, резус фактора, исследование на RW, ВИЧ инфекции, специфическая серологическая диагностика вирусных гепатитов (В и С).

Ультразвуковая высокочастотная томография (УЗВТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Большинство опухолей почек выявляют при УЗВТ в связи с другими заболеваниями или при профилактических осмотрах (скрининговый метод)

Возможности УЗВТ:

- 1 Диагностика объемного образования почки
- 2 Дифференциальная диагностика между солидной опухолью и кистозным образованием.
- 3 Определение протяженности опухолевого тромбоза нижней полой вены, выявления поражения печени.
- 4 Оценка состояния зон регионарного метастазирования
- 5 Интраоперационная оценка размеров опухоли и ее локализации при выполнении резекции почки.

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости

Она позволяет оценить распространенность и локализацию опухолевого процесса, вовлечение чашечно-лоханочной системы, состояние зон регионарного метастазирования, распространение опухоли на почечную и нижнюю полой вены, метастатическое поражение органов брюшной полости.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости

Преимущества МРТ:

- А. Отсутствие лучевой нагрузки
- Б. При опухолях больших размеров лучше дифференцируется распространение в прилежащие органы и анатомические структуры.
- В. Возможность дифференцировать опухолевые и геморрагические тромбы.

Рентгенография (в двух проекциях) и КТ органов грудной клетки для исключения метастатического поражения.

Селективная ангиография почек (только при необходимости) для оценки возможности выполнения резекции почки.

Реносцинтиграфия для оценки функции почек.

Радиоизотопное исследование (РИД) костей скелета при подозрении на метастатическое поражение.

Эхокардиография (важно определение фракции выброса) и **ЭКГ**

Тонкоигольная биопсия с дальнейшим цитологическим исследованием.

1. Выполняется обязательно под контролем УЗИ.
2. Предпочтителен передний доступ для пункции, с возможностью при последующей операции иссечения полученного канала.
3. Рекомендована 12-14G режущая игла. Предпочтительно использование автоматических игл Biopsy или Temno
4. Необходимо выполнять несколько вколов в опухоль из-за частоты обширных некротических зон в ОВ для получения полноценного материала для морфологического исследования.
5. При кистозных опухолях без солидного компонента, игольная биопсия не проводится, а на первом этапе выполняется хирургическое вмешательство.

Дифференциальная диагностика

Проводится с первую очередь с нейробластомой забрюшинной локализации, поскольку клиника и диагностическая картина этих опухолей могут быть сходными. С этой целью при первичной диагностике выполняется КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства для установления точной локализации опухолевого процесса, исследуется миелограмма – для исключения метастазов нейробластомы в костный мозг. В сложных случаях обязательно проводится метайодбензилгуанидин-сцинтиграфия (MIBG-сцинтиграфия), являющаяся маркером нейробластомы. Дифференциальная диагностика ОВ также проводится с другими опухолями почек у детей, такими как: метанефрогенные опухоли (метанефрогенная стромальная опухоль, метанефрогенная аденома, метанефрогенная аденофиброма); все виды аденом почек; кистозная нефрома; карцинома почки, нейроэпителиальные опухоли почек: примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNEO), нейробластома почки, карциноид почки; саркомы почки, лимфома почки, ангиомиолипома почки, а также другие опухоли забрюшинного пространства (опухоль надпочечника, тератомы) и метастазы в почки опухолей других органов.

Стадирование

В настоящее время используется система стадирования ОВ, которая является определяющей для лечения. Она включает 5 стадий опухолевого распространения и выставляется по результатам операции.

Стадия I.

- а) опухоль ограничена почкой или окружена псевдокапсулой, не выходит за пределы капсулы почки и может быть полностью удалена;
- б) опухоль может выходить в полость таза и пролабировать в мочеточник, не прорастая его стенки;
- в) сосуды в области почечного синуса интактны;
- г) возможна инвазия внутрпочечных сосудов.

Стадия II.

- а) опухоль проникает в почечную капсулу и/или околопочечную клетчатку, но может быть полностью удалена (края резекции «чистые»);
- б) опухоль инфильтрирует почечную лоханку и/или определяется инвазия кровеносных и лимфатических сосудов вне почечной паренхимы, но она полностью удалима;
- в) опухоль инфильтрирует смежные органы или нижнюю полую вену, но может быть полностью удалима.

Стадия III.

- а) неп полностью удалима опухоль, наличие опухолевых клеток по краю резекции (макроскопическое или микроскопическое наличие опухоли после операции);
- б) вовлечение любых брюшных лимфатических узлов;
- в) разрыв опухоли до или во время операции (независимо от других критериев стадирования);
- г) проникновение опухоли в брюшную полость;
- д) обсеменение опухолью брюшной полости;
- е) наличие опухолевых тромбов в сосудах по краю резекции или в мочеточнике;

Некроз опухоли или химиотерапевтические изменения в лимфатических узлах, или в краях резекции опухоли расцениваются как доказательство наличия опухоли с микроскопическими остатками, поэтому выставляется III стадия заболевания.

Стадия IV.

Гематогенные метастазы (в легкие, печень, кости, головной мозг и др.) или метастазы в отдаленные лимфатические узлы (вне брюшной и тазовой полостей).

Стадия V. – двусторонняя опухоль Вилмса

Гистологический тип нефробластомы не в меньшей степени, чем стадия, определяет лечебную тактику и прогноз заболевания. Гистологическая классификация учитывает гистогенез, степень дифференцировки и ее направление. По степени злокачественности и прогнозу выделяют три основные гистологические группы риска.

- Низкой степени злокачественности (благоприятный гистологический вариант): мезобластическая нефрома; кистозная, частично дифференцированная нефробластома; полностью некротизированная нефробластома.
- Средней степени злокачественности (стандартный гистологический вариант): эпителиальный тип, стромальный тип, смешанный тип, регрессивный тип, фокальная анаплазия.
- Высокой степени злокачественности (неблагоприятный гистологический вариант): бластемный тип, диффузная анаплазия, ветлоклеточная саркома почки, рабдоидная опухоль почки.

При отсутствии предоперационной химиотерапии (ХТ) и выполнении на первом этапе хирургического лечения (в объеме нефрэктомии или резекции почки с опухолью) изменяется число форм в группах риска по степени злокачественности:

Низкий риск:

- мезобластическая нефрома;
- кистозная частично дифференцированная нефробластома.

Средний риск:

- нефробластома без анаплазии и ее варианты;
- нефробластома с фокальной анаплазией.

Высокий риск:

- диффузная анаплазия;
- светлоклеточная саркома почки;
- рабдоидная опухоль почки.

Принципы лечения больных нефробластомой

В настоящее время общепринята комплексная программа лечения детей, больных нефробластомой, которая включает в себя хирургическое, лекарственное и лучевое лечение. Выбор тактики лечения зависит от стадии заболевания, морфологического варианта опухоли (группа риска) и возраста больного ребенка.

Хирургический этап

Рекомендации по нефрэктомии

Доступ

Срединная лапаротомия.

Ревизия

Ревизия брюшной полости должна предшествовать нефрэктомии. Исследуются печень, лимфатические узлы и брюшина на предмет метастатического поражения. По возможности необходимо радикальное удаление метастазов в легких и внутрибрюшных метастазов. Любое подозрительное в отношении опухоли новообразование иссекается или при нерезектабельности выполняется его биопсия. Это касается и биопсии лимфатических узлов, если они макроскопически выглядят непораженными. В случае, когда опухоль признана неоперабельной, выполняется ее биопсия, предпочтительно tru-cut иглой.

Тщательное исследование контрлатерального ретроперитонеального пространства необходимо только, если есть данные о билатеральном поражении почек. В других случаях интраоперационная ревизия редко дает информацию больше, чем дооперационное обследование.

Нефрэктомия

Необходимо начать с лигирования почечных сосудов. Почечная артерия перевязывается первой с целью избежания разрыва опухоли из-за ее хрупкости и возможности диссеминации через перинефральные перфорантные вены. В протоколе операции обязательно регистрируются этапы мобилизации. Если опухоль больших размеров и доступ к сосудам затруднен, то вначале производят ее выделение из окружающих тканей, а сосуды лигируются по возможности. Этот этап также должен быть тщательно отражен в протоколе. Опухоль необходимо удалять с окружающей клетчаткой и пораженными структурами. Выполнять обширные, калечащие резекции (панкреатэктомия) не рекомендуется в связи с химио- и радиочувствительностью нефробластомы.

Внутрисосудистое распространение опухоли обычно диагностируется до операции, тем не менее, во время операции необходима тщательная ревизия почечной вены и нижней полой вены (НПВ). Непротяженный тромб почечной вены резецируется вместе с веной. Тромбы инфрапеченочного сегмента НПВ удаляются через венотомию. Протяженные тромбы (ретропеченочного, надпеченочного сегментов НПВ и внутрисердечные) могут потребовать привлечения кардиохирурга и использования АИК. При обширной сосудистой резекции часто невозможно выполнить радикальную операцию, и в этом случае показана лучевая терапия.

Надпочечники

Адреналэктомия может не выполняться, если достоверно нет опухолевой инвазии надпочечников.

Мочеточник

Мочеточник пересекается максимально близко к мочевому пузырю.

Лимфатические узлы

Биопсия лимфатических узлов с последующим морфологическим исследованием их обязательна для корректного стадирования и назначения адекватной последующей терапии. Лимфатические узлы ворот почки, почечной артерии у места ее отхождения от аорты (регионарные узлы), верхние и нижние парааортальные (экстрарегионарные) должны быть взяты для исследования, даже если нет подозрения на их поражение. Лимфатические узлы, которые поражены опухолью, должны быть удалены без нарушения их целостности. Макропрепарат тщательно маркируется для морфолога. Радикальная лимфодиссекция не увеличивает выживаемость, поэтому не является составляющей хирургического этапа.

Рекомендации по хирургическому лечению метастазов.

1. Легочные метастазы должны быть удалены, насколько это возможно. Операция по их удалению выполняется сразу после нефрэктомии, как только позволит состояние пациента, или после начала послеоперационной химиотерапии. Предпочтение отдается эндоскопическому удалению метастазов. Пневмонэктомия, как объем оперативного вмешательства не оправдана.
2. В случае метастатического поражения печени показана ее резекция в пределах здоровых тканей. Расширенные, калечащие резекции не рекомендованы.
3. При росте метастазов на фоне предоперационной химиотерапии не рекомендовано оперировать пациентов из-за невозможности достижения радикализма операции.

Резекция почки.

Резекция почки (как органосохраняющая операция) выполняется по показаниям в каждом конкретном случае.

Противопоказания для резекции:

1. Разрыв опухоли до операции или биопсия.
2. Инфильтрация опухолью внепочечных структур.
3. Внутривнутрибрюшные метастазы или пораженные лимфатические узлы по данным обследования.
4. Тромб в почечной вене или нижней полой вене (НПВ).
5. Опухоль, поражающая более 1/3 почки
6. Мультифокальная опухоль.
7. Центральная локализация опухоли.
8. Вовлечение чашечек.
9. Гематурия.
10. Недостаточный опыт в резекциях.

Миниинвазивная нефрэктомия находится еще в стадии разработки. Радикальная лапароскопическая нефрэктомия может быть показана детям при объемных образованиях в почке, размерами, не превышающими объем здоровой почки, и без видимых на КТ увеличенных контралатеральных лимфоузлов.

Лучевая терапия.

Цель лучевой терапии:

- локальный контроль опухоли у больных с высоким риском внутрибрюшных рецидивов;
- контроль метастазов у больных, у которых не достигнуто полной ремиссии после химиотерапии и операции.

Показания к лучевой терапии (ЛТ).

ОВ относится к радиочувствительным опухолям. Показания к проведению ЛТ необходимо ограничивать из-за потенциальной опасности поздних осложнений.

Показания к послеоперационному локальному облучению половины брюшной полости:

- гистологическая средняя группа риска опухоли, III стадия (пораженные лимфатические узлы, опухоль не полностью резецирована, разрыв опухоли);
- высокий риск стадия II (за исключением преобладающего бластемного подтипа);
- высокий риск III стадия;
- стадия IV.

Поскольку прогноз преобладающего бластемного подтипа обусловлен появлением метастазов, но не увеличением числа локальных рецидивов, в отличие от других опухолей, относящихся к высокому гистологическому риску, эта опухоль при II стадии не требует облучения. Это же относится к опухолям среднего риска. В этом случае облучение проводится только при III стадии, соответственно местному распространению опухоли.

Показания к послеоперационному облучению всей брюшной полости.

ЛТ на всю брюшную полость проводится при внутрибрюшном диффузном опухолевом поражении и пред- или интраоперационном разрывах опухоли с выходом детрита.

Сроки проведения лучевой терапии: локальное облучение одной половины или всей брюшной полости начинают в сроки до 2-3 недель после нефрэктомии.

Показания к облучению легких.

Облучение легких показано при наличии метастазов после предоперационной химиотерапии и/или после операции по поводу их удаления. Облучение легких при исчезновении метастазов после индукционной химиотерапии решается индивидуально.

Показания к облучению печени.

Лучевая терапия на печень проводится при метастазах в печень, если получен неполный ответ на химиотерапию, или они удалены нерадикально.

Показания к облучению других метастазов.

Облучение гематогенных метастазов в головной мозг и/или костных метастазов проводится вне зависимости от ответа на химиотерапию (локальная лучевая терапия).

Объем облучения.

Объем лучевого лечения определяется по нормативам ICRU 50 и ICRU 62 .

Лучевая терапия при односторонней нефробластоме.

Клинический объем облучения определяется размерами опухоли после химиотерапии перед операцией по данным обследования (РКТ, МРТ, УЗВТ) и с учетом данных гистологического исследования. К этим размерам добавляется +2 см окружающей ткани.

Медиальная граница включает всю соответствующих уровню поражения ширину позвонков.

Локальное дооблучение макроскопически остаточной опухоли.

Макроскопически остаточная опухоль после операции + 2см.

Облучение всей брюшной полости.

Включает всю брюшную полость от купола диафрагмы до запирающего отверстия малого таза.

Облучение легких.

Оба легких от верхушек до костно-диафрагмальных синусов. В случае облучения дополнительно и брюшной полости поля состыковываются.

Облучение печени.

Область неполностью резецированных или неоперированных метастазов + 2 см.

Облучение мозга.

Весь головной мозг

Облучение костных метастазов.

При метастазах в кости облучаются области метастазов + 3 см.

При ЛТ всех локализаций ежедневно облучаются все планируемые поля лучевого лечения.

Доза облучения.

Локальное облучение при односторонней нефробластоме.

Суммарная очаговая доза (СОД) облучения зависит от стадии и гистологического варианта опухоли. Доза за фракцию – разовая очаговая доза (РОД) определяется возрастом ребенка и объемом облучения (стандартно РОД – 1,8 Гр).

Стадия III, средний риск - СОД 14,4 Гр. При макроскопической остаточной опухоли после операции дополнительно подводят 10,8 Гр до общей СОД-25,5 Гр.

Стадия II и III, высокий риск: 25,2 Гр

При макроскопической остаточной опухоли после операции дополнительно 10,8 Гр.

Облучение всей брюшной полости.

На всю брюшную полость – 21 Гр с дополнительным облучением области поражения.

РОД - 1,5 Гр.

У детей до года СОД на всю брюшную полость уменьшается до 10 – 12 Гр.

Облучение головного мозга.

СОД-25,5 Гр с возможным дооблучением + 4,5 Гр.

Облучение печени.

СОД 20 Гр на неполностью резецированные и неоперированные метастазы.

Облучение костных метастазов.

СОД -30 Гр

Облучение легких.

Облучение обоих легких в СОД 15 Гр, РОД - 1,5 Гр.

Дополнительно 10-15 Гр на оставшиеся к моменту облучения очаги.

Дозы на критические органы:

Непораженная почка: доза не должна превышать 12 Гр

Печень: доза 20 Гр. Доза свыше 20 Гр не должна быть подведена более чем к половине объема печени.

Легкие: не более 15 Гр. Доза выше 15 Гр не должна подводиться более чем на 25% объема легочной ткани.

Лекарственное лечение ОВ

Лекарственная терапия нефробластомы является обязательным компонентом лечения.

Рекомендуемые режимы химиотерапии при I,II,III стадиях заболевания

Предоперационная химиотерапия:

Винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) еженедельно в течение 4 недель (всего 4 дозы)

Дактиномицин 45 мкг/кг (максимальная доза 2 мг) в 1 и 3 недели курса (всего 2 дозы)

Хирургический этап лечения выполняется на 5-6 неделе.

Послеоперационная химиотерапия:

при I стадии, средний риск

Режим AV -1

Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (максимальная доза 2 мг) еженедельно в течение 4 недель. Первая доза должна быть введена на 21 день от последнего введения предоперационной химиотерапии.

Дактиномицин 45 мкг/кг (максимальная доза 2 мг) на 2 недели курса.

При I стадии, высокий риск и II/III стадиях, средний риск

Режим AVD

Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (максимальная доза 2 мг) еженедельно в течение 8 недель.

Первая доза должна быть введена на 21 день от последнего введения предоперационной химиотерапии. Затем винкристин вводится 1 раз в неделю на 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 неделях курса (всего 12 доз).

Дактиномицин 45 мкг/кг (максимальная доза 2 мг) в неделю на 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 неделях курса (всего 9 доз).

Доксорубицин 50 мг/м^2 4-6 часовой инфузией каждые 6 недель.

Начинать на 2 неделе курса одновременно с первой дозой Дактиномицина и второй дозой Винкристина. Последующие дозы вводятся на 8, 14, 20 и 26 неделях (всего 5 доз до суммарной дозы (СД) препарата - 250 мг/м^2).

Продолжительность послеоперационной химиотерапии составляет 27 недель.

При II стадии, низкий риск и II/III стадиях, средний риск

Режим AV - 2

Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (максимальная доза 2 мг) еженедельно в течение 8 недель (всего 8 доз).

Первая доза должна быть введена на 21 день от последнего введения предоперационной химиотерапии. Затем винкристин вводится 1 раз в неделю на 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 неделях (всего 12 доз).

Дактиномицин 45 мкг/кг (максимальная доза 2 мг) на 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 (всего 9 доз).

Продолжительность послеоперационной химиотерапии составляет 27 недель.

При II и III стадиях, высокий риск

Используются два альтернирующих курса химиотерапии, включающих 2 препарата с 3 недельными интервалами. Всего 12 курсов. Первый курс начинается, как только позволяет состояние больного после операции. Предпочтительно его проводить вместе с лучевой терапией с 21 дня от последнего введения предоперационной химиотерапии.

Циклофосфамид 450 мг/м^2 1-3 дни

Доксорубицин 50 мг/м^2 в 1 день

Этот курс проводится на 1, 7, 13, 19, 25 и 31 неделях послеоперационной химиотерапии.

Этопозид -150 мг/м² 1-3 дни

Карбоплатин 200 мг/м² 1-3 дни

Этот курс проводится на 4, 10, 16, 22, 28 и 34 неделях послеоперационной химиотерапии.

Стадия III

Низкий риск: проводится режим AV-2 без лучевой терапии.

Средний риск: проводятся те же самые режимы химиотерапии как в группе среднего риска стадии II. У этих пациентов со 2 недели начинается лучевая терапия.

Высокий риск: проводится режим высокого риска с лучевой терапией на брюшную полость.

Лечение IV стадии заболевания (наличие метастазов)

Предоперационная химиотерапия

В лечении используются 3 препарата: Винкристин, Дактиномицин, Доксорубицин.

Винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2мг) в течение 6 недель (всего 6 доз).

Дактиномицин 45 мкг/кг (максимальная доза 2мг) в недели 1, 3, 5 (всего 3 дозы).

Доксорубицин 50 мг/м² в недели 1 и 5 (всего 2 дозы).

На 7 неделе выполняется оперативное вмешательство.

Послеоперационное лечение.

Лечения в послеоперационном периоде определяться локализацией первичной опухоли, ее гистологическим вариантом и месторасположением метастазов.

Всех пациентов при наличии метастазов в легкие разделяют на три группы:

А. Метастазы отсутствуют или они полностью удалены.

В. Метастазы не полностью удалены или множественные неоперабельные метастазы.

С. Первичная опухоль высокого риска.

При метастазах других локализаций принцип лечения тот же самый, но терапия должна быть адаптирована индивидуально для каждого пациента.

А. Метастазы отсутствуют или они полностью удалены.

Винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2мг) еженедельно с 1 по 8 недели и далее на 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26 и 27 неделях (всего 20 доз).

Дактиномицин 45 мкг/кг (максимальная доза 2мг) на 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 и 26 неделях (всего 9 доз).

Доксорубицин 50 мг/м² в недели на 2, 8, 14 и 20 неделях (всего 4 дозы).

На 26 неделе курса Доксорубицин не вводится.

Лучевая терапия: проводится на ½ брюшной полости только при местной распространенности процесса, соответствующей III стадии заболевания. Облучение легких

проводится при полном хирургическом удалении метастазов в дополнении к предоперационной химиотерапии.

В. Метастазы не полностью удалены или множественные неоперабельные метастазы.

Послеоперационную химиотерапию желательно начать в один день с лучевой терапией и в сроки до 2 недель после операции.

Используют две комбинации препаратов: Циклофосфамид с Доксорубицином и Этопозид с Карбоплатином,.

Циклофосфамид 450 мг/м² 3 раза в неделю часовой инфузией на 1, 7, 19 и 31 (всего 12 доз).

Доксорубицин 50 мг/м² 1 раз в неделю 4-6 часовой инфузией на 1, 7, 19 и 31 неделях (всего 4 дозы).

Этопозид-150мг/м² 3 раза в неделю 4- х часовой инфузией на 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28 и 34 неделях (всего 24 дозы).

Карбоплатин 200 мг/м² 3 раза в неделю часовой инфузией на 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28 и 34 неделях (всего 24 дозы).

Лучевая терапия: не проводится на всю брюшную полость при местной распространенности процесса, соответствующей I и II стадиям, и обязательна при III стадии. Для пациентов группы высокого риска облучение легких обязательно, независимо от ответа метастазов на послеоперационную полихимиотерапию.

С. Первичная опухоль высокого риска.

Послеоперационную химиотерапию желательно начать в один день с лучевой терапией и в сроки до 2 недель после операции.

Циклофосфамид 450 мг/м² 3 раза в неделю часовой инфузией на 1, 7, 19 и 31 неделях (всего 12 доз).

Доксорубицин 50 мг/м² 1 раз в неделю 4-6 часовой инфузией на 1, 7, 19 и 31 неделях (всего 4 дозы).

Этопозид- 150мг/м² 3 раза в неделю 4- х часовой инфузией на 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28 и 34 неделях (всего 24 дозы).

Карбоплатин 200 мг/м² 3 раза в неделю часовой инфузией на 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28 и 34 неделях (всего 24 дозы).

Каждый курс начинается на 21 день предыдущего курса при абсолютном числе нейтрофилов $>1.0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$.

Редукция доз всех препаратов:

- пациентам ≤ 12 кг до 2/3 от полной дозы

- детям младше 6 месяцев 50% от стандартной дозы

Рекомендации по терапии пациентов, которым была выполнена нефрэктомия на первом этапе лечения.

Послеоперационные режимы химиотерапии у больных после первичной нефрэктомии.

Модификации доз препаратов для детей в возрасте <6 месяцев и массой тела <12 кг.

Дети с массой тела <12 кг получают 2/3 доз всех препаратов, рассчитанных на площадь поверхности тела (винкристин и доксорубицин) или на кг массы тела (дактиномицин).

Дети в возрасте <6 месяцев должны получить редукцию доз всех препаратов на 50 % от стандартных доз. Эти модификации также относятся к детям, получающим монотерапию винкристином.

СТАДИЯ I СРЕДНИЙ РИСК (ИСКЛЮЧАЯ ФОКАЛЬНУЮ АНАПЛАЗИЮ).

Режим 1 (интенсифицированный винкристином).

Винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) еженедельно в течение 10 недель (10 доз всего). Первая доза должна быть введена, как только после операции появилась перистальтика. Полная продолжительность терапии 10 недель.

СТАДИЯ II НИЗКИЙ и СРЕДНИЙ РИСК. СТАДИЯ I: ФОКАЛЬНАЯ АНАПЛАЗИЯ.

Режим 2 (AV)

Винкристин 1.5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) еженедельно в течение 11 недель, затем в на 14, 17, 20, 23 и 26 неделях (всего 16 доз).

Дактиномицин 45 мкг/кг (максимальная доза 2 мг) на 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 и 26 неделях

(всего 9 доз).

Полная продолжительность терапии 26 недель.

СТАДИЯ III СРЕДНИЙ РИСК (ВКЛЮЧАЯ ФОКАЛЬНУЮ АНАПЛАЗИЮ).

Режим 3 (AVD)

Винкристин 1.5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) еженедельно в течение 10 недель, затем в на 13, 16, 19, 22, 25 и 28 (всего 16 доз).

Дактиномицин 45 мкг/кг (максимальная доза 2 мг) 50% дозы на 2 недели, затем полные дозы на 10, 16, 22, и 28 неделях (всего 5 доз)

Доксорубицин 50 мг/м² на 7, 13, 19, 25 неделях (всего 4 дозы). Препарат вводится в течение 4 часовой инфузии.

Лучевая терапия на брюшную полость СОД 15 Гр проводится на 2-4 неделях.

Полная продолжительность терапии 28 недель.

Послеоперационные режимы химиотерапии у больных высокого риска после первичной нефрэктомии.

Диффузная анаплазия.

Стадия I-IV лечение проводится по высокому риску согласно стадии заболевания, т.е.

- диффузная анаплазия стадия I – режим AVD без лучевой терапии;
- диффузная анаплазия стадия II и III - терапия как при стадии III высокого риска плюс лучевая терапия на брюшную полость;
- диффузная анаплазия стадия IV - терапия как при стадии III высокого риска (чтобы достичь СД доксорубицина 300 мг/м², поскольку не проводилась предоперационная химиотерапия тремя препаратами).

Лучевая терапия на легкие проводится всем детям, независимо от ответа метастазов на терапию.

Рекомендации по лечению билатеральной нефробластомы.

На билатеральную опухоль Вилмса приходится около 5% всех нефробластом у детей. Общая 4-х летняя выживаемость составляет около 80%.

Стратегия лечения синхронной билатеральной нефробластомы:

- точная диагностика двустороннего поражения перед началом терапии;
- химиотерапия на первом этапе;
- операция на втором этапе;
- послеоперационная химиотерапия согласно стадии и гистологической структуре опухоли.

В случае билатеральной опухоли Вилмса необходимо:

- установить число, размеры, виды и протяженность опухолевых узлов в обеих почках;
- определить функциональные возможности почек;
- определить возможные трудности для выполнения органосохраняющей операции.

Самыми необходимыми методами исследования для определения вышеуказанных критериев являются: УЗВТ с доплерографией, КТ с контрастированием, а так же динамическая реносцинтиграфия для определения функциональной активности почек.

Предоперационная химиотерапия.

Рекомендуемая химиотерапия - стандартные предоперационные режимы (винкристин, дактиномицин). Терапия должна быть продолжена до тех пор, пока отмечается регрессия опухоли, и становится возможным выполнение органосохраняющей операции. Ответ на лечение оценивается 1-ый раз на 5 неделе. В случае хорошего ответа проводят еще 4 недели химиотерапии с контрольной оценкой эффекта лечения по УЗВТ на 9 неделе. В случае дальнейшего сокращения опухоли, химиотерапию продолжают

(винкристин/дактиномицин), без введения промежуточных доз винкристина. Оценка эффекта лечения производится каждые 4 недели. Продолжительность химиотерапии зависит от эффекта лечения.

Хирургические рекомендации.

Стадия V нефробластомы должна лечиться индивидуально.

Основная цель терапии - выполнение «частичной нефрэктомии» или клиновидной резекции для максимального сохранения функционирующей почечной ткани. Операция планируется после оптимального сокращения опухоли на фоне предоперационной химиотерапии. КТ обязательно выполняется перед операцией для определения возможности выполнения органосохраняющего вмешательства. На первом этапе оперируется менее пораженная почка. Нефрэктомия с одной стороны и резекция почки с другой – лучшее решение в хирургическом лечении больных билатеральной нефробластомой, что обеспечивает сохранение достаточного объема функционирующей почечной ткани. Необходимо помнить, что возможности лучевой терапии в лечении больных двусторонней опухолью Вилмса ограничены.

При подозрении на двустороннюю нефробластому производится пункция обеих почек. После подтверждения диагноза необходимо проведение предоперационной химиотерапии. В случае маленьких размеров опухоли возможно выполнение биопсии – «минирезекции».

Стратегия лечения метакронной билатеральной нефробластомы.

Метакронная билатеральная опухоль Вилмса – это возникновение опухоли в оставшейся почке после полной ремиссии первичной опухоли. В таких случаях сначала проводится химиотерапия с целью уменьшения размеров опухоли, чтобы выполнить органосохраняющую операцию в оставшейся почке.

Послеоперационная химиотерапия.

Химиотерапия проводится в зависимости от местной распространенности процесса (соответственно градации I - III стадии) и гистологического варианта опухоли (стадия выставляется, ориентируясь на максимально пораженный опухолью орган и самый неблагоприятный гистологический вариант). Доза доксорубицина должна назначаться с учетом дозы, полученной при проведении предоперационной химиотерапии, и не превышать общую - 300мг/м^2 .

Лучевая терапия.

В случае III стадии по местному распространению процесса, СОД на оставшуюся почку не должна превышать 12 Гр.

Двусторонняя нефрэктомия.

Двусторонняя нефрэктомия показана редко и только у тех пациентов, у которых все консервативные мероприятия неудачны, или при синдроме Дениса - Драша, когда имеется жизненно угрожаемое повышение артериального давления, и двусторонняя нефрэктомия неизбежна. Почечная трансплантация обсуждается обычно после 2-х лет полной ремиссии.

Возможные побочные эффекты лечения:

- 1) острая гематологическая токсичность;
- 2) гепатотоксичность;
- 3) гастроинтерстициальная токсичность;
- 4) повреждение костей и мягких тканей;
- 5) нарушение функции почек;
- 6) влияние на овариальный цикл;
- 7) влияние на сперматогенез;
- 8) гипоплазия молочных желез;
- 9) снижение жизненного объема легких;
- 10) кардиомиопатия.

Мониторинг больных в процессе лечения и по его окончании.

В процессе лечения:

- 1) Рентгенография органов грудной клетки каждые 3 месяца при локализованных опухолях и на 6, 12 неделях с последующим каждые 3 месяца при метастатических формах.
- 2) УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства при постановке диагноза, непосредственно перед нефрэктомией и далее каждые 3 месяца.
- 3) Развернутый анализ крови перед каждым курсом химиотерапии.

Креатинин сыворотки крови перед началом лечения и далее перед каждым курсом химиотерапии.

- 4) Печеночные тесты перед началом лечения, перед каждым введением дактиномицина и доксорубицина (при гепатотоксичности и тромбоцитопении более часто).

- 5) Контроль артериального давления при первичном осмотре и по необходимости.

ЭКГ и ЭХО-кардиография перед началом лечения, при достижении кумулятивной дозы доксорубицина 200 мг/м^2 и 300 мг/м^2 , далее по необходимости при нарушении функции сердца, по окончании лечения через 3 месяца от последнего введения Доксорубицина.

- 6) Мониторинг почечной функции - динамическая реносцинтиграфия выполняется перед началом лечения, перед каждым третьим курсом с карбоплатином (только в протоколе высокого риска). Более частые исследования показаны при нарушении функции почек.

По окончании лечения:

- 1) Рентгенография органов грудной клетки ежеквартально в течение 3 лет.
- 2) УЗВТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства ежеквартально в течение 7 лет.
- 3) Контроль артериального давления ежегодно и по показаниям.
Осмотр на предмет диагностики сколиоза (если проводилась лучевая терапия) ежегодно.
- 4) ЭКГ и ЭХО-кардиография ежегодно в течение 5 лет по окончании лечения. Более частые исследования показаны при наличии кардиопатологии и при проведении лучевой терапии на грудную клетку.
- 5) Мониторинг почечной функции - динамическая реносцинтиграфия, анализ крови на креатинин и мочевины, клиренс по эндогенному креатинину, общий анализ мочи выполняется ежегодно в течение 5 лет. Более частые исследования показаны при нарушении функции почек.

Прогноз. Прогноз у детей, больных нефробластомой зависит от стадии заболевания и гистологического варианта опухоли. Прогностически неблагоприятными являются: разрыв опухоли до или после операции, группа опухолей высокого риска (IV стадия).

Общая 5-летняя выживаемость больных в группе среднего риска составляет: при I стадии- 98,4%; II стадии -97%; III стадии- 92%; IV стадии- 77%.

В группе высокого риска общая %-летняя выживаемость составляет: при I стадии- 82%; II стадии -72%; III стадии- 64%; IV стадии- 33%.

Общая выживаемость больных с V стадией ОБ составляет около 78% в течение 5 лет.