

Рецидивы врожденной мезобластной нефромы: описание трех клинических случаев и обзор литературы

И.Н. Касич¹, Л.А. Смирнова¹, М.В. Телешова¹, Н.Н. Меркулов¹, А.М. Митрофанова¹,
Е.П. Ерега², И.В. Осипова³, О.С. Зацаринная¹, Т.В. Шаманская¹, Д.М. Коновалов¹,
Н.С. Грачев¹, Д.Ю. Качанов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» Министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань

Врожденная мезобластная нефрома (ВМН) – это редкая опухоль почек с промежуточным биологическим поведением у детей раннего возраста, которая составляет 3,5–4% всех новообразований данной локализации у педиатрических пациентов. ВМН характеризуется благоприятным прогнозом в случае выполнения радикального хирургического лечения. Рецидивы ВМН рассматриваются как достаточно редкое событие (4% всех случаев заболевания), при этом возможно развитие как локальных, так и метастатических рецидивов. Лечебная тактика в случае развития рецидива до конца не стандартизирована. Проведен ретроспективный анализ пациентов ($n = 3$) с верифицированным рецидивом ВМН, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2012 по 2022 г. (132 мес). В рецидиве заболевания все больные получали один из этапов лечения в условиях Центра им. Дмитрия Рогачева. Диагноз ВМН был установлен в патологоанатомическом отделении Центра на основании гистологического исследования, пациентам с клеточным гистологическим типом ВМН выполнялось цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* в целях оценки статуса гена *ETV6*. Проводился анализ демографических характеристик, клинических данных, объема инициальной и противорецидивной терапии. В статье представлено описание 3 клинических случаев развития рецидива у пациентов с ВМН. Медиана возраста на момент постановки инициального диагноза составила 0,8 мес (разброс 0,7–1,4 мес). При анализе объема первичного хирургического лечения, включающего нефрэктомия, во всех случаях отмечены факторы, повышающие риск развития рецидива: предоперационный разрыв опухоли – 1, интраоперационный разрыв опухоли – 1, невозможность подтвердить радикальность операции – 1. Распределение по гистологическим типам ВМН было следующим: классический – 1, клеточный – 1 и смешанный – 1. Локальная стадия оценена как II в 1 случае и как III в 2 случаях. Медиана времени от даты постановки диагноза до констатации рецидива заболевания составила 0,8 мес (разброс 2,3–4,3 мес). Пациент со смешанным типом ВМН погиб через 10,6 мес от момента постановки диагноза на фоне осложнений интенсивной терапии, проводившейся в связи с крайне агрессивным течением рецидива заболевания. Два пациента живы после проведения повторного хирургического лечения (R1-резекция) и адъювантной терапии (режим AV (актиномицин Д/винкристин), 27 нед) в одном случае и после неоадъювантной терапии (режим AV, 4 нед), отсроченного хирургического вмешательства (R0-резекция) и адъювантной терапии (режим AV, 4 нед) во втором случае. Длительность наблюдения у данных пациентов составила 92,2 мес и 21,3 мес соответственно. Возможность развития рецидивов ВМН демонстрирует важность мультидисциплинарного обсуждения пациентов раннего возраста с опухолями почек для планирования хирургических вмешательств, выполнения радикальных операций в соответствии с канонами онкохирургии и тщательного динамического наблюдения за пациентами, особенно в течение первого года от момента операции. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: врожденная мезобластная нефрома, рецидив, химиотерапия, неоадъювантная терапия, перестройки генов *NTRK*

Касич И.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 143–57.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-143-157

Relapses of congenital mesoblastic nephroma: description of three clinical cases and literature review

I.N. Kasich¹, L.A. Smirnova¹, M.V. Teleshova¹, N.N. Merkulov¹, A.M. Mitrofanova¹, E.P. Erega², I.V. Osipova³,
O.S. Zatsarinnaya¹, T.V. Shamanskaya¹, D.M. Konovalov¹, N.S. Grachev¹, D.Yu. Kachanov¹

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²The A.K. Piotrovich Regional Children's Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Khabarovsk Krai, Khabarovsk

³The Republican Children's Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan, Kazan



EDN: NJZHEF

Контактная информация:

Касич Игорь Николаевич,
врач-детский онколог отделения
нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: igor.kasich@dgoi.ru

Correspondence:

Igor N. Kasich,
a pediatric oncologist at the Department
of Neuro-oncology of the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology
of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: igor.kasich@dgoi.ru

Congenital mesoblastic nephroma (CMN) is a rare renal tumor of young children with intermediate biological behavior, accounting for 3.5–4% of all renal tumors in children. CMN is characterized by a favorable prognosis in case of radical surgical treatment. Relapses of CMN are considered to be quite a rare occurrence (4% of all cases), however, both local and metastatic relapses are possible. There are no fully standardized treatment approaches for patients with relapsed CMN. In our study, we performed a retrospective analysis of patients ($n = 3$) with a verified relapse of CMN who had received treatment at the D. Rogachev NMRCPhOI between 2012 to 2022 (132 months). At relapse, all the patients underwent at least one part of treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The diagnosis of CMN was established at the Pathology Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, based on a histological examination. The patients with the cellular histological subtype of CMN underwent fluorescent *in situ* hybridization testing for *ETV6* gene rearrangements. The demographic characteristics, clinical data, the extent of initial treatment and relapse therapy were assessed. Here, we describe three clinical cases of relapse in patients with CMN. The median age at initial diagnosis was 0.8 months (range 0.7–1.4). Our analysis of the extent of primary surgical treatment, including nephrectomy, in all cases revealed the following factors associated with a higher risk of relapse: preoperative tumor rupture – 1, intraoperative tumor rupture – 1, inability to confirm tumor-free margins – 1. The distribution of histological subtypes was as following: classical CMN ($n = 1$), cellular CMN ($n = 1$), and mixed CMN ($n = 1$). One patient had local stage II and 2 patients had local stage III. The median time from diagnosis to disease relapse was 0.8 months (range 2.3–4.3). One patient with mixed CMN died 10.6 months after diagnosis from complications of intensive therapy carried out for extremely aggressive relapse. Two patients are alive after repeated surgical treatment (R1 resection) and adjuvant therapy with actinomycin D and vincristine (AV regimen) for 27 weeks in one case, and neoadjuvant therapy (AV regimen for 4 weeks), delayed surgery (R0 resection), and adjuvant therapy (AV regimen for 4 weeks) in the other case. These patients were followed up for 92.2 and 21.3 months, respectively. By acknowledging the possibility of recurrent CMN, it seems important to provide multidisciplinary clinical care to young children with renal tumors involving a detailed planning of surgical procedures, radical surgeries in accordance with practice guidelines and standards in surgical oncology, and careful follow-up, especially during the first year after surgery. The patients' parents gave consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: congenital mesoblastic nephroma, relapse, chemotherapy, neoadjuvant therapy, *NTRK* gene rearrangements

Kasich I.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 143–57.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-143-157

Опухоли почек в педиатрической практике являются крайне гетерогенной группой злокачественных новообразований и опухолей с промежуточным биологическим потенциалом, каждая из которых характеризуется клиническими и генетическими особенностями, различными подходами к терапии и прогнозом. Наиболее частой опухолью почек у детей является нефробластома, к редким видам относят почечно-клеточную карциному, светлоклеточную саркому почки, врожденную мезобластную нефрому (ВМН), злокачественную рабдоидную опухоль почки [1].

ВМН – это редкая опухоль почек у детей с промежуточным биологическим поведением, которая составляет 3,5–4% всех новообразований данной локализации у педиатрических пациентов [2]. Стоит отметить, что ВМН в то же время является наиболее частой опухолью почек в первые месяцы жизни ребенка [3] с частотой встречаемости 54–66% среди всех новообразований почек в данной возрастной группе [4, 5]. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 3,4 месяца [6].

ВМН довольно часто диагностируют антенатально, что свидетельствует о врожденном характере опухоли [2, 3]. Гистологически ВМН делится на 3 типа: классический (24–25% случаев), клеточный (66–67%) и смешанный (около 10%) [3, 7]. Прогноз у пациентов с ВМН вне зависимости от стадии и гистологического типа, как правило, благоприятный. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составляет 93,8%, а общая выживаемость (ОВ) – 96,1% [5].

Несмотря на то, что ВМН обычно характеризуется относительно доброкачественным течением, в редких случаях данная опухоль способна к развитию локальных и метастатических рецидивов [2, 6]. Согласно литературным данным, частота рецидивов

ВМН составляет 4% [1]. Чаше встречаются рецидивы клеточного типа ВМН, характеризующегося наличием химерного транскрипта *ETV6–NTRK3* [2, 8]. При этом для классического и смешанного типов ВМН рецидивы менее характерны. Так, в литературе встречаются единичные упоминания о рецидивах данных гистологических типов ВМН [8, 9]. На сегодняшний день единые стандарты химиотерапии для пациентов с рецидивом ВМН вне зависимости от гистологического типа опухоли отсутствуют [10].

В настоящей работе представлено описание 3 клинических случаев развития рецидива ВМН у пациентов, получавших лечение в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2012 по 2022 г., и представлен обзор международной литературы, посвященный рецидивам данного вида опухоли. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ пациентов с верифицированным рецидивом ВМН, получавших лечение в Центре им. Дмитрия Рогачева за период с 2012 по 2022 г. (132 мес).

В рецидиве заболевания все пациенты ($n = 3$) получили один из этапов лечения в условиях НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Пациент из клинического случая №2 также получал инициальное лечение в условиях Центра им. Дмитрия Рогачева. Диагноз ВМН был установлен в патологоанатомическом отделении на основании гистологического исследования в соответствии с критериями классификации опухолей мочевыделительной системы и мужских половых органов Всемирной организации здравоохранения [11].

В случае морфологического подтверждения клеточного типа ВМН выполнялось цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) в целях оценки статуса гена *ETV6*.

В каждом описанном клиническом случае проводилась оценка результатов лечения с помощью методов анатомической визуализации, включая мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Оценивался объем проведенного хирургического лечения. С этой целью использовалась следующая классификация: R0 – микроскопически радикальная операция; R1 – микроскопически нерадикальная операция; R2 – макроскопически остаточная опухоль. Проанализированы отдаленные результаты терапии пациентов в рецидиве ВМН. Статус пациентов оценен на 01.09.2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 3 пациента с рецидивами ВМН. Медиана возраста на момент постановки инициального диагноза составила 0,8 месяцев (разброс 0,7–1,4 месяцев). Соотношение мальчики:девочки составило 2:1. При анализе объема первичного хирургического лечения, включающего нефрэктомии, во всех случаях отмечены факторы, повышающие риск развития рецидива: предоперационный разрыв опухоли – 1, интраоперационный разрыв опухоли – 1, невозможность подтвердить радикальность операции – 1. При распределении по гистологическим типам ВМН на каждый из описанных типов пришлось по 1 случаю. Локальная стадия оценена как II в 1 случае и как III в 2 случаях. Медиана времени от постановки диагноза до констатации рецидива заболевания была равна 0,8 мес (разброс 2,3–4,3 мес). Пациент со смешанным типом ВМН погиб через 10,6 мес от момента постановки диагноза на фоне осложнений интенсивной терапии, проводившейся в связи с крайне агрессивным течением рецидива заболевания. Два пациента живы после проведения повторного хирургического лечения (R1-резекция) и адъювантной терапии (режим AV (актиномицин Д/винкристин), 27 нед) в одном случае, неoadъювантной терапии (режим AV, 4 нед), отсроченного хирургического вмешательства (R0-резекция) и адъювантной терапии (режим AV, 4 нед) во втором случае. Длительность наблюдения у данных пациентов составила 92,2 мес и 21,3 мес соответственно. Детальная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в *таблице*.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинический случай №1

Мальчик от первой беременности, протекавшей на фоне гестоза второй половины беременности.

В антенатальном периоде по данным УЗИ на сроке 40 нед беременности у плода заподозрено объемное образование забрюшинного пространства. Роды срочные, патологические. Вес ребенка при рождении 3640 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

После рождения ребенку по месту жительства проведено обследование в объеме УЗИ и МСКТ органов брюшной полости. По результатам обследования подтверждено объемное образование, исходящее из правой почки, общими размерами до 10,3 × 8,3 × 8,2 см (расчетный объем – 364,5 см³). Образование оттесняло печень и правую почечную артерию кверху, поджелудочную железу, петли кишечника кпереди, без признаков инвазии в вышеописанные структуры.

На 5-е сутки жизни ребенка врачами регионального центра принято решение о выполнении операции в объеме лапаротомии, нефрэктомии справа. Хирургическое вмешательство осложнилось интраоперационным разрывом опухоли. Послеоперационный период протекал с осложнениями в виде дыхательной недостаточности (ДН), болевого и геморрагического синдромов, в связи с чем пациенту потребовались респираторная поддержка, анальгетическая, заместительная гемотрансфузионная и комбинированная антибактериальная терапия.

На 10-е сутки жизни ребенок госпитализирован в Центр им. Дмитрия Рогачева для верификации диагноза, проведения дообследования и определения дальнейшей тактики ведения.

При проведении гистологического исследования в условиях патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева материал был представлен множественными фрагментами ткани почки с массивными кровоизлияниями и некрозами, также обращало на себя внимание отсутствие капсулы или псевдокапсулы опухоли. Морфологическая картина соответствовала клеточному типу ВМН (*рисунок 1А*), установлена локальная стадия III за счет резекции по краю опухоли и ее интраоперационного разрыва. Учитывая гистологический диагноз, пациенту проведено цитогенетическое исследование методом FISH [12], обнаружена перестройка гена *ETV6*.

По данным проведенного дообследования (МРТ и МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и МСКТ органов грудной клетки) убедительных данных за наличие отдаленного метастатического поражения или наличия остаточного компонента опухоли получено не было (*рисунок 2*).

Таким образом, пациенту был установлен диагноз: ВМН справа, клеточный тип, группа низкого риска, локальная стадия III.

Принимая во внимание отсутствие остаточного компонента опухоли, гистологический тип образо-

Таблица
Характеристика пациентов с рецидивами ВМН

Table
Characteristics of the patients with congenital mesoblastic nephroma (CMN)

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст на момент постановки диагноза, месяцы Age at diagnosis, months	Первые симптомы First manifestations	Латеральность Laterality	Объем терапии первичного образования Extent of treatment for the primary tumor	Метод диагностики Method of diagnosis	Гистология/гистологический тип Histology/histological type	Перестройка гена ETV6 ETV6 gene rearrangement	Стадия Stage	Время от даты постановки диагноза до рецидива заболевания, мес Time from diagnosis to relapse, months	Характер рецидива Type of relapse	Объем терапии в рецидиве заболевания Extent of treatment for disease relapse	Ответ на терапию в рецидиве Response to treatment at relapse	Статус пациента, длительность наблюдения, мес Patient's status, duration of follow-up, months
№1	Мужской Male	1,4	Аntenатально, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) на 40-й неделе Antenatally, ultrasonography at 40 weeks of gestation	Справа Right	Удаление опухоли, R1 (интраоперационный разрыв опухоли) R1 tumor resection (intraoperative tumor rupture)	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor	ВМН/клеточный CMN/cellular	Да Yes	III	2,3	Локальный Local	Удаление опухоли, R1, 27 нед адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме AV R1 tumor resection, 27 weeks of adjuvant multi-agent chemotherapy with actinomycin D and vincristine (AV)	Полный ответ Complete response	Жив без признаков заболевания, 92,2 мес Alive without evidence of disease, 92.2 months
№2	Женский Female	0,8	Аntenатально, по данным УЗИ на 22-й неделе Antenatally, ultrasonography at 22 weeks of gestation	Слева Left	Удаление опухоли, R1 (предоперационный разрыв опухоли) R1 tumor resection (intraoperative tumor rupture)	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor	ВМН/смешанный CMN/mixed	Не оценивалась Was not investigated	III	0,8	Локальный Local	Субтотальное удаление опухоли, R2 Subtotal resection, R2	Прогрессия заболевания Disease progression	Смерть от осложнений терапии рецидива, 10,6 мес Death from complications of treatment for relapse, 10.6 months
№3	Мужской Male	0,7	Бессимптомное течение/плановое УЗИ Asymptomatic/routine ultrasound examination	Справа Right	Удаление опухоли, края резекции оценить невозможно, R1 вероятнее Tumor resection, it was impossible to assess the tumor margins, most likely R1	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor	ВМН/классический CMN/classic	Нет No	II	4,3	Локальный Local	4 нед неоадъювантной терапии по схеме AV, удаление опухоли, R0, 4 нед адъювантной ПХТ по схеме AV 4 weeks of neoadjuvant chemotherapy (AV regimen), R0 tumor resection, 4 weeks of adjuvant chemotherapy (AV regimen)	Полный ответ Complete response	Жив без признаков заболевания, 21,3 мес Alive without evidence of disease, 21.3 months

Рисунок 1

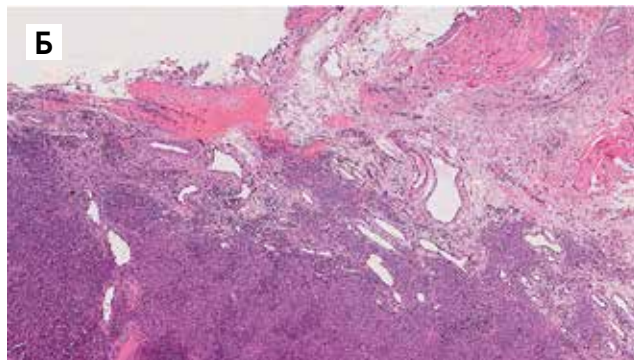
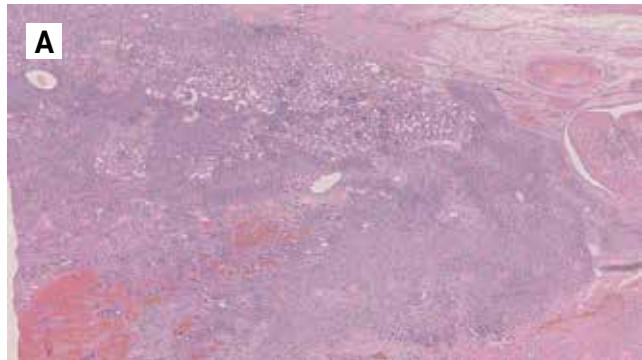
Гистологическое исследование пациента №1: клеточный тип ВМН

А – инвазия в синус. Окраска гематоксилином и эозином, ×200; Б – рецидив. Опухолевый узел на диафрагме. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

Figure 1

Histological examination of patient 1: cellular CMN

A – an invasion of the renal sinus. Hematoxylin and eosin staining, ×200; Б – a relapse. A tumor nodule on the diaphragm. Hematoxylin and eosin staining, ×400

**Рисунок 2**

Послеоперационная МРТ пациента №1

Состояние после нефрэктомии справа. Отсутствие остаточной опухоли (указано стрелкой)

Figure 2

Postoperative magnetic resonance imaging (MRI) of patient 1
Status post nephrectomy on the right. No residual tumor (arrow)



вания, несмотря на стадию заболевания, в рамках рекомендаций протокола SIOP 2001/GPON пациент был оставлен под динамическим наблюдением [13].

При контрольном обследовании через 2,3 мес от даты постановки диагноза по данным МРТ и УЗИ выявлено поддиафрагмальное объемное образование справа (рисунок 3).

Пациент повторно госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

По результатам дообследования, включающего ангиографию, подтверждено наличие объемного образования, расположенного поддиафрагмально справа. Характер артериального кровоснабжения и венозного оттока при проведении ангиографии свидетельствовал в пользу возможной артериовено-

нозной мальформации, однако, учитывая интраоперационный разрыв опухоли, наличие перестройки гена *ETV6*, возраст пациента и обильную васкуляризацию образования, невозможно было исключить рецидив основного заболевания вследствие имплантационного метастаза по брюшине. Таким образом, было принято решение о проведении релапаротомии, ревизии брюшной полости, удаления гиперваскулярного образования поддиафрагмального пространства справа, ревизии забрюшинного пространства справа.

Гистологическая картина соответствовала ВМН клеточного типа (рисунок 1Б). Интересным представляется то, что по результатам цитогенетического исследования методом FISH перестройки гена *ETV6* не обнаружено. Края резекции проходили по опухоли. Таким образом, объем операции расценивался как R1-резекция.

Пациент заочно консультирован руководителем Группы по изучению опухолей почек Международного общества детской онкологии (SIOP-RTSG) профессором Норбертом Графом (Германия). Рекомендовано проведение адьювантной ПХТ по схеме AV в течение 27 нед.

В условиях онкологического стационара по месту жительства пациент получил послеоперационную терапию в полном объеме, переносимость была удовлетворительной. При завершении терапии констатирован полный ответ, пациент оставлен под динамическим наблюдением. На сегодняшний день длительность наблюдения составляет 92,2 мес. Согласно последнему проведенному обследованию у пациента сохраняется полный ответ по основному заболеванию.

Клинический случай №2

Девочка от второй беременности, наступившей после криопереноса 2 эмбрионов, протекавшей без особенностей.

Заболевание у ребенка манифестировало в антенатальном периоде, на сроке 22 нед беременности. По данным УЗИ выявлено образование левой почки, примерными размерами $5,2 \times 3,8 \times 4,7$ см (объем $48,3$ см³). Опухоль была представлена солидной структурой средней эхогенности, с четким наружным контуром и васкуляризацией по радиальному типу. При дальнейшем наблюдении на сроке 35 нед беременности констатирована отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования. Пациентка консультирована в Центре им. Дмитрия Рогачева, где было рекомендовано динамическое наблюдение до родоразрешения. Однако, учитывая быстрый рост образования у плода, высокий риск присоединения сердечной недостаточности (по данным эхокардиографии плода – гипертрофия миокарда левого желудочка), лечащими врачами по месту жительства было принято решение о преждевременном родоразрешении путем операции кесарева сечения.

Вес ребенка при рождении 3050 г, рост 52 см, окружность головы 34 см, окружность груди 32 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. На фоне течения ДН, обусловленной наличием респираторного дистресс-синдрома, врожденной пневмонии, почечной недостаточности и гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы ребенок из операционной был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В условиях ОРИТ на фоне прогрессирования ДН пациентка была переведена на искусственную вентиляцию

легких. По данным УЗИ у ребенка в проекции левой почки определяется кистозно-солидное образование, размерами до $9 \times 7 \times 4$ см.

На 4-е сутки жизни ребенок переведен в ОРИТ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. При поступлении обращало на себя внимание объемное образование плотной консистенции в забрюшинном пространстве слева, доступное пальпации.

По данным МСКТ визуализировалось объемное неоднородное кистозно-солидное образование, распространяющееся из среднего и нижнего сегментов левой почки (рисунок 4А).

Ввиду массивных размеров образования имело место нарушение топки внутренних органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Также отмечались гиперденсивные линейные включения в толще кистозного компонента, что могло соответствовать кровоизлияниям в структуре опухоли. На основании комплексного обследования данные за наличие отдаленного метастазирования отсутствовали.

Учитывая тяжесть состояния ребенка, необходимость в искусственной вентиляции легких, проведение оперативного лечения было отложено до стабилизации соматического статуса.

На 17-е сутки жизни проведено оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, нефрэктомии слева. Опухоль удалена макроскопически полностью, однако интраоперационно отмечался линейный

Рисунок 3

МРТ-картина опухоли пациента №1 в рецидиве заболевания

Визуализируется объемное образование, расположенное поддиафрагмально справа, с четкими, ровными контурами, деформирующее контур правой доли печени, общими размерами до $5 \times 1 \times 3,2$ см (расчетный объем – $8,2$ см³) (указано стрелками)

Figure 3

MRI images of patient 1 at disease relapse

There is a space-occupying lesion under the diaphragm on the right with sharp, even contours and an overall size of up to $5 \times 1 \times 3.2$ cm (with a calculated volume of 8.2 cm³) that deforms the contour of the right lobe of the liver (arrows)

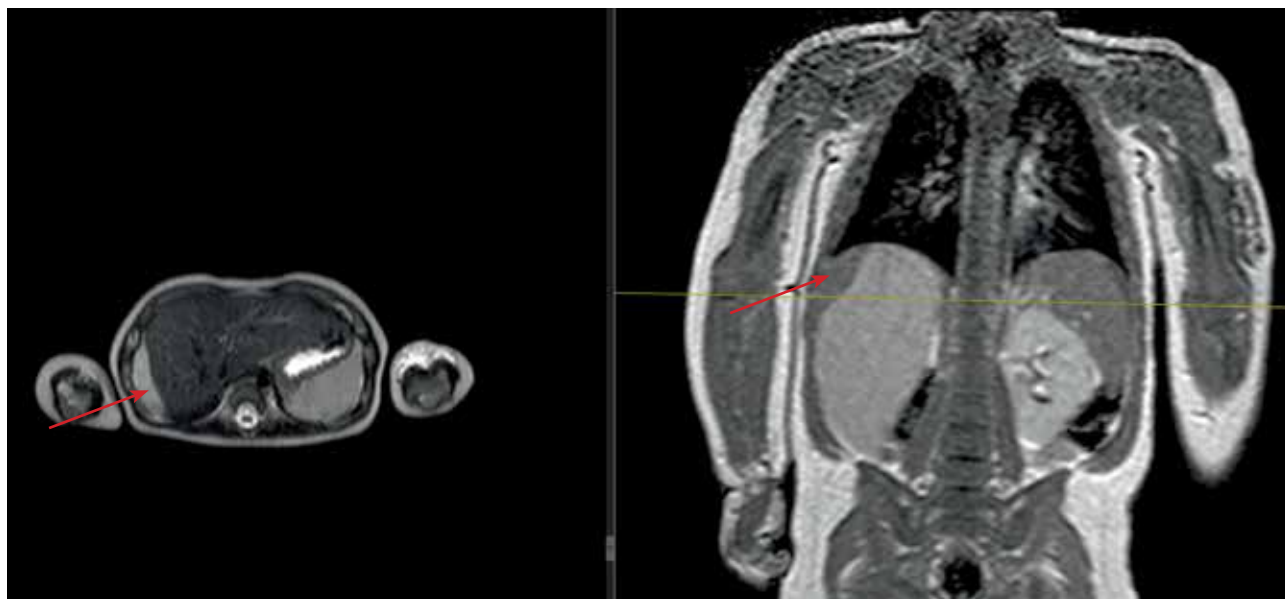
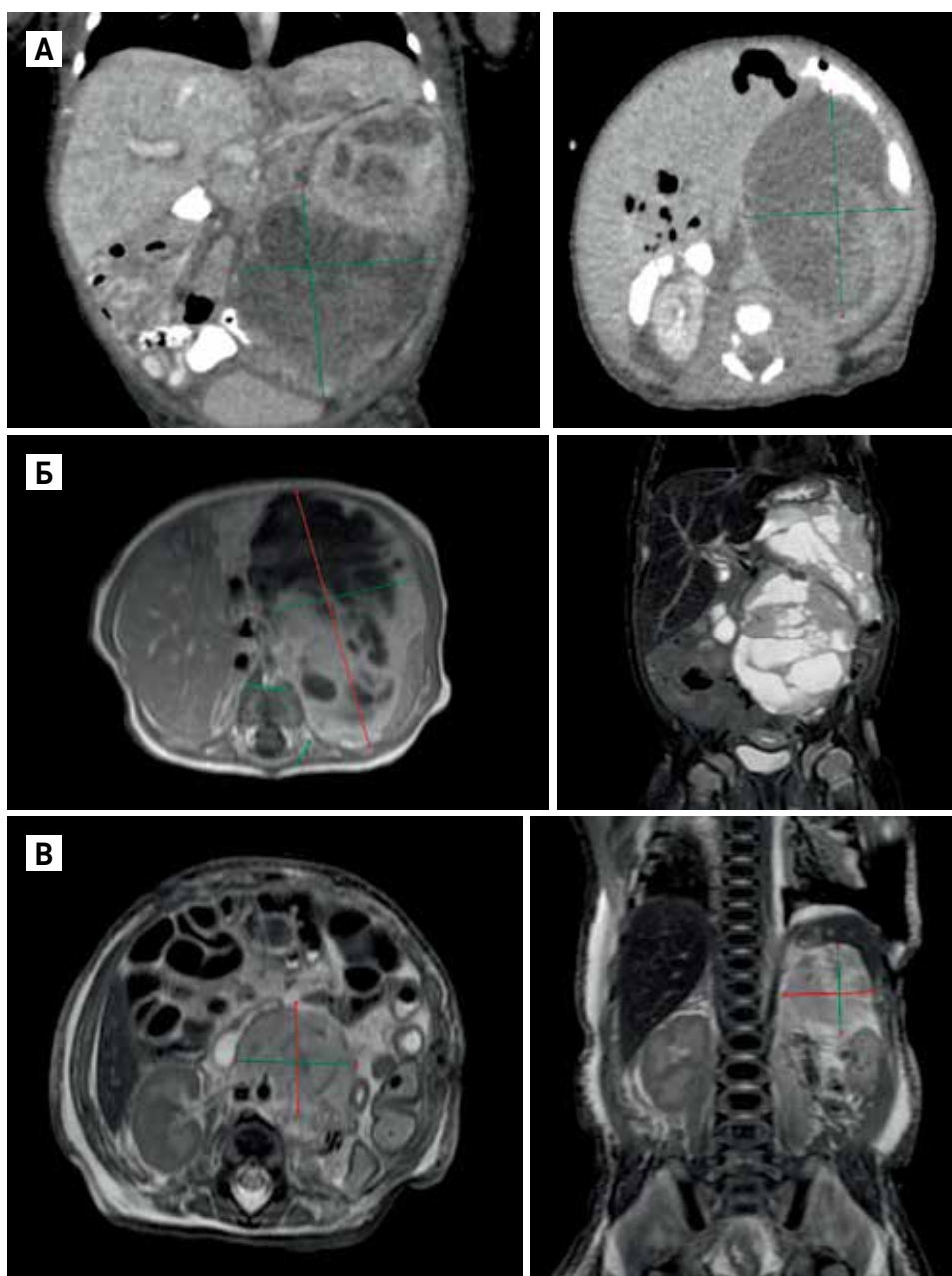


Рисунок 4**Визуализация образования пациентки №2**

А – инициальная МСКТ: забрюшинно, распространяясь из среднего и нижнего сегментов левой почки, визуализируется объемное неоднородное кистозно-солидное образование с достаточно четкими, неправильно овальными контурами, общими размерами до $5,1 \times 5,5 \times 8,5$ см (расчетный объем 124 см^3); Б – МРТ-картина в рецидиве заболевания: опухоль имеет преимущественно кистозное строение с наличием солидного компонента, представленного по периферии опухоли в виде толстых перегородок, толщина солидного компонента по периферии неравномерная, на отдельных участках он резко истончен, не выражен. Общие размеры образования до $9,4 \times 7,7 \times 5,7$ см (расчетный объем $214,5 \text{ см}^3$). Верхний полюс образования прилежит и оттесняет кверху желудок и селезенку, отмечается оттеснение поджелудочной железы; контрлатерально вправо опухоль достигает правой почки с прилеганием к ее контуру. В толще опухоли проходит нижняя брыжеечная артерия, разделяющая ее на 2 компонента, брюшной отдел аорты практически полностью находится в толще образования; В – послеоперационная МРТ: визуализируется объемное образование неправильной формы с нечеткими контурами, состоящее из солидного и кистозного компонентов, общими размерами до $4 \times 5 \times 8$ см (расчетный объем 80 см^3)

Figure 4**Imaging examination of patient 2**

А – initial multislice computed tomography (MSCT): there is a retroperitoneal space-occupying lesion with cystic and solid components that extends from the middle and lower segments of the left kidney. It has fairly sharp, irregularly shaped oval contours and measures up to $5.1 \times 5.5 \times 8.5$ cm (the calculated volume is 124 cm^3); Б – MR imaging at disease relapse: the tumor has a predominantly cystic composition with the presence of a solid component found along the periphery of the tumor in the form of thick septa; the solid component along the periphery is uneven in thickness, in some areas it is very thin, not pronounced. The overall size of the tumor measures $9.4 \times 7.7 \times 5.7$ cm (the calculated volume is 214 cm^3). The upper pole of the tumor is adjacent to the stomach and the spleen and displaces them upward; the pancreas is also displaced; contralaterally to the right, the tumor reaches the right kidney and is adjacent to its contour. The inferior mesenteric artery goes through the tumor and separates it into 2 parts, the abdominal aorta almost completely lies within the tumor mass; В – postoperative MRI: there is a space-occupying lesion of irregular shape with blurred contours, consisting of solid and cystic components and measuring up to $4 \times 5 \times 8$ cm (the calculated volume is 80 cm^3)



разрыв в области ее нижнего полюса. В процессе мобилизации образования произошло увеличение предоперационного разрыва его капсулы. Гистологически установлен диагноз: ВМН, смешанный тип, группа низкого риска, локальная стадия III за счет положительных краев резекции и предоперационного разрыва опухоли.

В рамках рекомендаций протокола SIOP 2001/GPON ребенок был оставлен под динамическим наблюдением [13].

Однако спустя 1 мес после проведенного оперативного вмешательства, на 49-й день жизни, по данным планового контрольного обследования в объеме МРТ органов брюшной полости в левых отделах брюшной полости выявлено кистозно-сольное объемное образование неправильной формы с нечеткими, неровными контурами (рисунки 4Б).

Констатирован локальный рецидив заболевания. Обращали на себя внимание большие размеры опухоли, превышающие инициальные размеры в 2 раза.

Опухоль характеризовалась агрессивным ростом, по данным УЗИ отмечалось стремительное увеличение ее размеров, также по данным объективного осмотра обращало на себя внимание значительное увеличение размеров живота, на фоне которого отмечалось развитие ДН и сердечной недостаточности.

По жизненным показаниям принято решение о проведении экстренного оперативного вмешательства в объеме релапаротомии, удаления опухоли забрюшинного пространства слева. Интраоперационно образование простиралось от купола диафрагмы до входа в малый таз, имело место грубое нарушение топики внутренних органов брюшной полости. По ходу операции также было обнаружено, что опухолевые массы на большом протяжении врастают к левому куполу диафрагмы в левую подвздошно-поясничную мышцу, разволокняя ее, к

левым подвздошным сосудам и к поджелудочной железе на всем ее протяжении, также опухоль циркулярно обрастает кишечник и сосуды, питающие его вплоть до аркад. К сожалению, радикальное удаление образования не представлялось возможным, в связи с чем в целях сохранения жизнеспособности кишки, поджелудочной железы и селезенки было принято решение о проведении циторедуктивной операции с оставлением фрагментов на сосудах и органах. Таким образом, опухоль была удалена субтотально (рисунки 4В).

Послеоперационный период осложнился геморрагическим синдромом, сердечно-сосудистой и почечной недостаточностью, в связи с чем проводилась гемостатическая терапия, симптоматическая поддержка и почечная заместительная терапия.

По результатам гистологического исследования послеоперационного материала – рецидив клеточного компонента ВМН.

В дальнейшем по решению семьи лечение продолжено в зарубежной клинике, однако через 10,8 мес ребенок погиб от осложнений на фоне проведения интенсивной ПХТ.

Клинический случай №3

Мальчик от второй беременности, протекавшей на фоне гестоза второй половины беременности (отеки). Роды вторые, самостоятельные, своевременные.

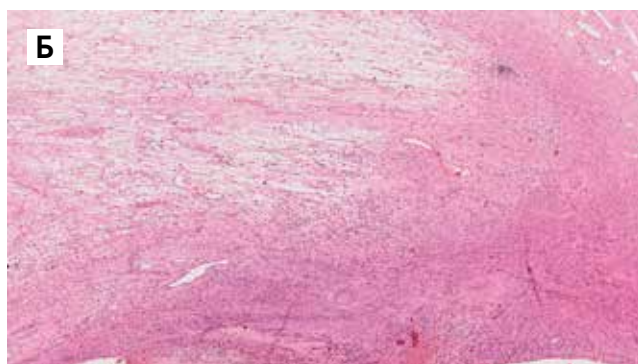
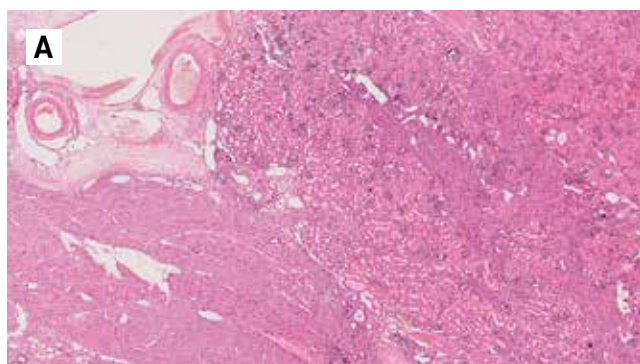
На 2-й неделе жизни во время УЗИ органов брюшной полости по месту жительства было обнаружено объемное образование правой почки. По данным анатомической визуализации подтверждена опухоль правой почки общими размерами до $3,4 \times 2,6 \times 3,4$ см (расчетный объем $15,6 \text{ см}^3$). В региональном центре проведено хирургическое лечение в объеме люмботомии, нефрэктомии справа. Опухоль удалена макроскопически полностью. По данным гистологического исследования в патологоанато-

Рисунок 5

Гистологическое исследование пациента №3. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$
А – классический тип ВМН; Б – патоморфоз в рецидиве ВМН

Figure 5

Histological examination of patient 3. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$
A – classic CMN; Б – pathologic response at CMN relapse



мическом отделении НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева верифицирована ВМН, классический тип, гистологически группа низкого риска, локальная стадия минимум II (инвазия в мягкие ткани почечного синуса) (рисунок 5А). Края резекции оценке не подлежали. Пациент оставлен под динамическим наблюдением.

Однако спустя 4,3 мес констатирован локальный рецидив заболевания. По данным контрольной МСКТ органов брюшной полости в месте оперативного вмешательства визуализировалось массивное мягкотканное образование неоднородной структуры за счет наличия кистозного и солидного компонентов, с неравномерным накоплением контрастного препарата, больше по периферии, прилежащее к нижней полой вене (без явных признаков ее инвазии), нижнему контуру правой доли печени, правой большой поясничной мышце (рисунок 6А).

В возрасте 5 месяцев ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Стоит отметить, что опухоль характеризовалась крайне агрессивным ростом. Так, по данным МСКТ органов брюшной полости, выполненной спустя 18 дней от инициального исследования, констатирована выраженная отрицательная динамика заболевания ввиду увеличения образования более чем в 2 раза (рисунок 6Б).

По данным проведенного дообследования убедительных данных за наличие отдаленного метастатического поражения получено не было. Таким образом, подтвержден локальный характер рецидива основного заболевания. В целях поиска мишеней для молекулярно-направленной терапии проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к рап-TRK и цитогенетическое исследование методом FISH на ткани первичной опухоли. По данным ИГХ-исследования получена негативная реакция с рап-TRK, перестроек гена *ETV6* не выявлено. Учитывая размеры образования и его расположение, проведение хирургического лечения было сопряжено с высоким риском интраоперационного разрыва опухоли или повреждением крупных сосудов, а также с возможным проведением нерадикального удаления опухоли. В связи с невозможностью выполнения оперативного лечения или назначения таргетной терапии было принято решение о проведении предоперационной химиотерапии. Ввиду отсутствия единых стандартов химиотерапии при рецидивах ВМН, а также принимая во внимание редкость данного события (частота встречаемости около 4%), пациент был обсужден с руководителем международного протокола SIOP-RTSG-2016 Umbrella профессором Норбертом Графом (Германия). Рекомендовано проведение 4-недельной предоперационной ПХТ по схеме AV с оценкой ответа по окончании 2 нед терапии. Так, при сокращении размеров опухоли показано

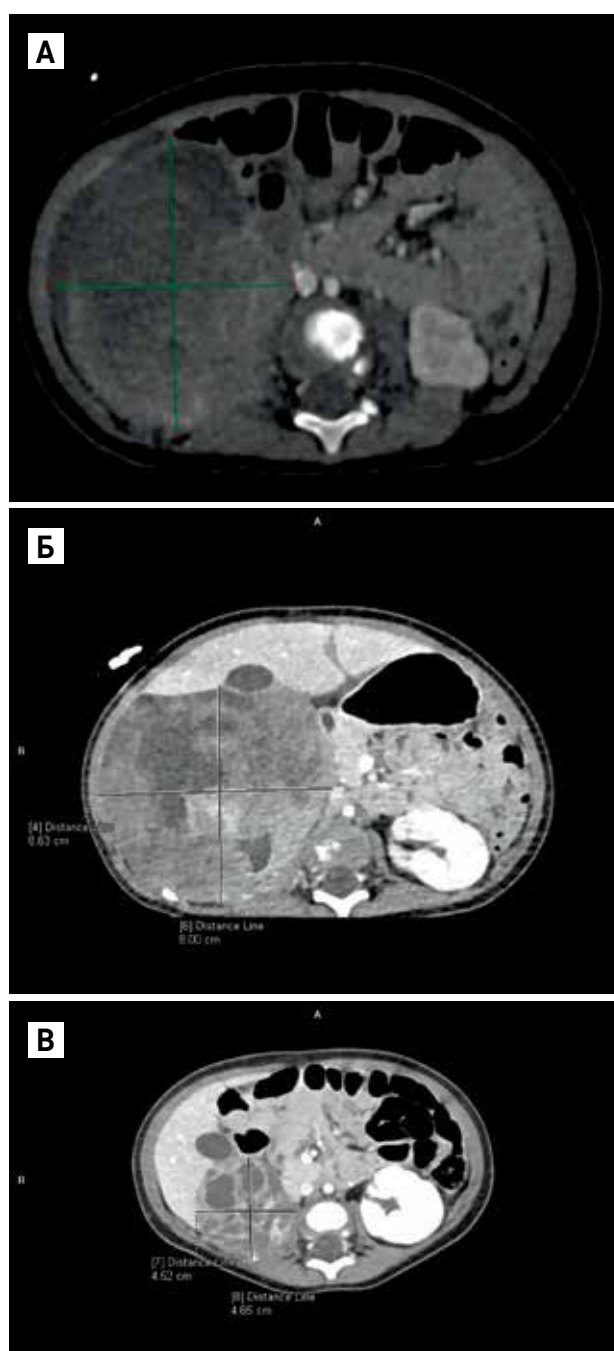
Рисунок 6

МСКТ-картина пациента №3 в рецидиве заболевания А – инициально в брюшной полости визуализируется массивное кистозно-солидное образование неоднородной структуры, неравномерно накапливающее контрастный препарат, общими размерами до $6,9 \times 5,9 \times 9,3$ см (расчетный объем 197 см^3); Б – через 18 дней от инициальной МСКТ размеры образования увеличились до $8,6 \times 8,5 \times 12,2$ см (расчетный объем 463 см^3); В – после 4 нед предоперационной ПХТ: размеры образования уменьшились до $4,7 \times 4,9 \times 5,4$ см (расчетный объем 66 см^3)

Figure 6

MSCT images of patient 3 at disease relapse

А – initially, in the abdominal cavity there was a large cystic and solid of inhomogeneous structure showing heterogeneous enhancement and measuring $6.9 \times 5.9 \times 9.3$ cm (with a calculated volume of 197 cm^3); Б – over the course of 18 days after the initial MSCT, the mass enlarged to $8.6 \times 8.5 \times 12.2$ cm (with a calculated volume of 463 cm^3); В – 4 weeks after pre-operative multi-agent chemotherapy: the mass decreased to $4.7 \times 4.9 \times 5.4$ cm (with a calculated volume of 66 cm^3)



продолжение неoadъювантной ПХТ до 4 нед, а в случае ответа на проводимую системную терапию – попытка проведения оперативного вмешательства.

По окончании 2-недельного курса неoadъювантной ПХТ по схеме AV ребенку было выполнено контрольное УЗИ, по данным которого отмечено сокращение размеров опухоли на 37%, в связи с чем принято решение о продолжении ПХТ до 4 нед.

По окончании 4 нед предоперационной ПХТ отмечено сокращение размеров опухоли на 80% (рисунк 6В).

Учитывая значительное сокращение размеров опухоли, снижение рисков интраоперационных осложнений, следующим этапом пациенту было проведено оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, удаления новообразования брюшинного пространства справа. Послеоперационный период протекал гладко. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала – патоморфоз II степени в рецидиве BMH классического типа (рисунк 5Б).

При повторном обсуждении пациента с профессором Норбертом Графом рекомендовано проведение 4-недельной адъювантной ПХТ по схеме AV. После окончания лечения констатирован полный ответ, пациент оставлен под динамическим наблюдением. К настоящему моменту длительность наблюдения составляет 14 мес, по данным последнего контрольного обследования у пациента сохраняется полный ответ по основному заболеванию.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые BMH как отдельная нозологическая единица, отличная от нефробластомы, была описана R.P. Bolande в 1967 г. [14]. Необходимо отметить, что BMH десятилетиями ранее уже была известна под различными названиями, такими как «фетальная почечная гамартома» или «лейомиоматозная почечная гамартома» [2, 14]. BMH наиболее часто диагностируемое новообразование почек у детей первых месяцев жизни. По имеющимся литературным данным, более чем 90% случаев BMH приходятся на первый год жизни, при этом у пациентов старше 2 лет она почти не встречается [6].

BMH представляет собой унилатеральное солидное образование мезенхимального происхождения. Опухоль характеризуется местно-инфильтративным ростом в периренальную жировую клетчатку [15]. M. van den Heuvel-Eibrink и соавт. на группе из 133 пациентов с BMH отмечают, что в 74% случаев стадия заболевания на момент постановки диагноза расценивалась как I/II, также авторы обращают внимание на отсутствие билатеральных форм забо-

левания и отдаленных метастазов у всех первичных пациентов [5].

Как было сказано ранее, BMH может быть обнаружена не только пренатально, но и антенатально во время проведения УЗИ плода, что свидетельствует о врожденном характере опухоли [2, 3, 15]. Так, в клинических случаях №1 и №2 образование было обнаружено во время планового УЗИ на 40-й и 22-й неделях беременности соответственно. Клинические проявления при BMH могут отсутствовать, и довольно часто опухоль является случайной находкой в виде пальпируемого образования или во время УЗИ [2, 6]. Так, в клиническом случае №3 опухоль была выявлена случайно на 2-й неделе жизни посредством УЗИ. У некоторых пациентов может присутствовать гиперкальциемия и гиперренинемия, которые, вероятнее, ассоциированы с паранеопластическим синдромом [6, 16]. У детей с BMH может встречаться артериальная гипертензия. По данным литературы, артериальная гипертензия нехарактерна для BMH, но, по всей видимости, может быть следствием избыточной секреции ренина в случае вовлечения юктагломерулярных клеток [17]. По некоторым опубликованным данным, наблюдается связь между BMH, многоводием и преждевременными родами [18]. В нашей работе наиболее яркая клиническая картина была отмечена в клиническом случае №2, где на фоне агрессивного роста опухоли, как в дебюте, так и в рецидиве заболевания отмечались клинические проявления ДН и сердечной недостаточности, обусловленные масс-эффектом.

Макроскопическая картина BMH представлена солидным образованием от желтовато-серого до желтовато-коричневого цвета, с ланцетовидной поверхностью разреза, напоминающей лейомиому матки. Обычно опухоль имеет четкие границы, но также может выявляться инфильтрация в почечную паренхиму или окопочечную жировую клетчатку. Иногда макроскопически могут встречаться кистозные полости. Также могут быть заметны кровоизлияния и некрозы [19]. Микроскопическая картина зависит от гистологического типа опухоли. Так, микроскопически классический гистологический тип BMH представлен в виде пересекающихся пучков гладких веретенообразных клеток с конусообразными ядрами и розовой цитоплазмой, митозы встречаются редко, некрозы отсутствуют [19]. Клеточный гистологический тип BMH, напротив, характеризуется высокой клеточностью, опухолевые клетки имеют овальную или круглую форму с небольшим количеством цитоплазмы, с частыми митозами и некрозами [19]. Смешанный тип BMH сочетает в себе свойства, напоминающие как классический, так и клеточный типы BMH [7]. При этом важно отметить, что классический тип BMH микроскопически напоминает

фиброматоз, а клеточный тип микроскопически схож с инфантильной фибросаркомой (ИФ) [7, 19].

Специфической ИГХ-картины у ВМН нет. В 2016 г. D. El Demellawy и соавт. провели исследование с целью определить ИГХ-профиль различных гистологических типов ВМН. При классическом гистологическом типе ВМН наблюдается ядерная экспрессия циклина D1 и цитоплазматическая экспрессия бета-катенина. ИГХ-окрашивание на DOG-1 (характерный маркер для мезенхимальных опухолей) было положительным в 60% случаев классического типа ВМН. В то же время у пациентов с клеточным гистологическим типом ВМН экспрессии вышеуказанных маркеров не наблюдалось. PAX8 и p16 характеризовались выраженной экспрессией во всех изученных случаях ВМН независимо от гистологического типа опухоли. Проведенное исследование показало, что сочетание ИГХ-окрашивания на бета-катенин и циклин D1 может помочь морфологам в дифференциальной диагностике классического и клеточного типов ВМН, особенно в пограничных случаях при опухолях с промежуточной клеточностью, которые трудно однозначно идентифицировать морфологически [20]. Дополнительным маркером для подтверждения диагноза клеточного типа ВМН, как и для других опухолей с перестройками генов семейства *NTRK*, является характерная позитивная реакция с рап-TRK [21].

Генетическая связь между ИФ и клеточным гистологическим типом ВМН была установлена, когда хромосомная транслокация $t(12;15)(p13;q25)$, приводящая к формированию канонического химерного транскрипта *ETV6-NTRK3*, первоначально обнаруженная в ИФ, была также идентифицирована в клеточном гистологическом типе ВМН [12]. Основываясь на одинаковой характерной транслокации $t(12;15)(p13;q25)$, приводящей к слиянию генов, было высказано предположение, что клеточный тип ВМН может быть интракраниальной формой врожденной ИФ [22, 23]. Важно указать, что данное генетическое событие никогда не встречается при классическом гистологическом типе ВМН, при этом отсутствие слияния генов *ETV6* и *NTRK3* в классическом типе ВМН коррелирует с его отсутствием при ИФ [2, 7, 22]. По последним литературным данным, описаны необычные случаи клеточного гистологического типа ВМН с неканоническим химерным транскриптом *ETV6-NTRK3* [1, 24]. Альтернативные химерные транскрипты, детерминирующие патогенез клеточного гистологического типа ВМН, включают *EML4-NTRK3* и *EML4-ALK* [1, 24].

Считалось, что для классического типа ВМН нет характерных генетических аберраций, пока не так давно не были опубликованы серии исследований, свидетельствующие о наличии внутренней tandemной дупликации киназного домена гена *EGFR*, встречающейся в подавляющем большинстве случаев клас-

сического типа ВМН [23, 25]. Дупликации киназного домена гена *EGFR* были описаны ранее в редких случаях глиобластомы и легочной аденокарциномы [26, 27]. J. Wegert и соавт. в своем исследовании обнаружили внутреннюю tandemную дупликацию киназного домена гена *EGFR* в 30 (66,6%) из 45 исследованных материалов пациентов с классическим типом ВМН [23].

При этом необходимо подчеркнуть, что помимо описанной гистологической картины и спектра молекулярно-генетических изменений важным диагностическим критерием ВМН является возраст менее 2 лет [6].

В настоящий момент в Европе лечение ВМН осуществляется в рамках рекомендаций SIOP-RTSG [28]. Терапия первой линии включает в себя проведение нефрэктомии. Важным аспектом хирургического лечения является удаление паранефральной жировой клетчатки, так как ВМН имеет тенденцию к инфильтративному росту в окружающие ткани. По этой же причине проведение органосохраняющих вмешательств не рекомендуется, поскольку это повышает риск радикального удаления опухоли. Повторную операцию следует рассматривать только в том случае, если при первичной резекции опухоль или паранефральный жир были удалены не полностью. Аджьювантная ПХТ у пациентов со стадиями I/II, независимо от гистологического варианта опухоли, не требуется, так же как и при стадии III классического типа ВМН. Польза адьювантной ПХТ для пациентов с клеточным типом ВМН стадии III является спорной [2]. Текущие рекомендации SIOP-RTSG включают проведение повторной операции у пациентов с клеточным типом ВМН и положительными краями резекции, при этом адьювантная терапия по схеме AV в течение 28 нед зарезервирована на случай радикальной операции second-look [28].

ВМН рассматривается как химиочувствительная опухоль. Согласно обзорной работе S.L. Gooskens и соавт., неоадьювантная ПХТ (схема AV) проводилась 9 пациентам из 263, описанным в международной литературе. В 6 случаях был оценен ответ на проводимую ПХТ, в 5 случаях размер опухоли уменьшился не менее чем на 30%, в то время как в 1 случае наоборот была зарегистрирована прогрессия заболевания, однако послеоперационное гистологическое исследование показало, что 80% опухоли было представлено некрозами [2].

Исследования эффективности ПХТ у пациентов с клеточным подтипом ВМН показали адекватный ответ на различные комбинации винкристина, актиномицина Д, доксорубицина и циклофосфида [10, 29]. Также был достигнут хороший ответ на схему ICE (ифосфамид/карбоплатин/этопозид) при рефрактерных случаях заболевания [10].

Роль лучевой терапии (ЛТ) в качестве терапии ВМН на сегодняшний день не установлена, но,

учитывая возраст пациентов, долгосрочные последствия ЛТ могут превышать возможную пользу [8, 10].

Прогноз при ВМН оценивается как благоприятный. Анализ результатов лечения 50 пациентов с ВМН, проведенный Немецким обществом детских онкологов и гематологов (GPOH), продемонстрировал показатели БСВ и ОВ, равные 94% и 95% соответственно [29]. БСВ у детей с ВМН в возрасте до 3 месяцев составила 100% [29]. Факторами, оказывающими негативное влияние на прогноз, являлись клеточный гистологический тип, возраст на момент постановки диагноза более 3 месяцев и стадия заболевания III [29]. В исследовании S.L. Gooskens и соавт. 264 (96%) из 276 пациентов были живы, а 12 (4%) – погибли. Примечательно, что причины летального исхода примерно в половине случаев были связаны с лечением, при этом большинство погибших пациентов были новорожденными [2].

Рецидивы ВМН являются достаточно редким событием, их частота составляет около 4%, причем наиболее часто рецидивирует клеточный тип [1, 2]. В литературе имеются единичные упоминания о рецидивах классического типа ВМН [8, 9]. S.L. Gooskens и соавт. в своей обзорной статье с крупнейшей выборкой на сегодняшний день представили совокупные данные 306 пациентов, в 12 случаях отмечено развитие рецидива заболевания, из них в 9 случаях рецидив был локальный, в 3 – метастатический (легкие, кости и неизвестная локализация) [2]. В 2017 г. S. Jehangir и соавт. провели анализ доступной литературы с целью более детально охарактеризовать рецидивы ВМН [8]. У 20 (53%) из 38 детей с рецидивами ВМН был диагностирован локальный, у 7 (18%) – комбинированный и у 11 (29%) – метастатический рецидивы [8]. Интересным представляется то, что в международной литературе не описано морфологически подтвержденных случаев выявления отдаленных метастазов на момент постановки диагноза ВМН, однако они описаны у пациентов с рецидивами заболевания [2, 8]. В группе пациентов с рецидивами ВМН в 76% случаев инициальная локальная стадия опухолевого процесса оценивалась как III. Среднее время до рецидива составило 6 мес с момента первичной операции. Все рецидивы, представленные в публикации S. Jehangir и соавт., за исключением одного, были клеточного гистологического типа ВМН [8]. В нашей работе представлены случаи рецидива каждого из 3 гистологических типов. У 2 из 3 пациентов (клинические случаи №1 и №2) стадия заболевания была III. Важно отметить, что стадия III была обусловлена интраоперационным и предоперационным разрывами опухоли. В 1 случае (пациент №3) стадия заболевания при первичной диагностике оценивалась как II, однако точная оценка краев резекции не представлялась возможной.

Говоря о терапии рецидивов ВМН, стоит обратить внимание, что единых стандартов лечения не существует. Все авторы сходятся в том, что в случае развития рецидива ВМН показано проведение повторного хирургического лечения, однако вопрос об обоснованности и пользе как неоадьювантной, так и адьювантной ПХТ остается открытым. Исторически все пациенты получали мультимодальную терапию, включающую в себя хирургическую резекцию, ПХТ и ЛТ. Относительный вклад каждого из этих методов терапии в общую эффективность лечения был неизвестен [10]. В 2002 г. D.M. Loeb и соавт. провели анализ литературы, в рамках которого продемонстрировали, что ВМН – химиочувствительная опухоль. Также авторы в своей работе подняли вопрос о режимах ПХТ при рецидиве ВМН. В данном анализе литературы было показано, что рецидив клеточного гистологического типа ВМН чувствителен к комбинациям ПХТ VDA (винкристин/доксорубин/актиномицин Д) и VDC (винкристин/доксорубин/циклофосфамид). В случае отсутствия ответа на данные схемы с эффектом применялась комбинация ICE (ифосфамид/карбоплатин/этопозид). Несмотря на эффективность ICE, вероятные риски терапии, а именно нефротоксичность, могут превышать ожидаемую пользу, в связи с чем данную опцию ПХТ стоит рассматривать только в случае отсутствия ответа на предшествующее лечение [10]. Позднее S. Jehangir и соавт. показали, что менее интенсивные режимы ПХТ, например VAC (винкристин/актиномицин Д/циклофосфамид), по частоте ответов на терапию сопоставимы с таковой при комбинации ICE [8]. Обращаясь же к рекомендациям SIOP-RTSG, пациентам в рецидиве заболевания показано повторное оперативное вмешательство с последующей адьювантной ПХТ согласно схеме AV. Если пациенты ранее получали ПХТ, в качестве противорецидивной рекомендуют схему ICE или комбинацию доксорубина и циклофосфамида. Важно понимать, что данные исследования акцентированы на пациентах с рецидивом клеточного типа ВМН ввиду большего числа рецидивов данного варианта опухоли. Также остается открытым вопрос о проведении неоадьювантной ПХТ в рецидиве заболевания в целях уменьшения размеров образования с последующим менее травматичным оперативным вмешательством и меньшим риском интраоперационного разрыва опухоли.

С появлением молекулярно-направленной терапии были разработаны тирозинкиназные ингибиторы с активностью в отношении солидных опухолей с химерными транскриптами генов семейства *NTRK* [30].

Ларотректиниб – высокоселективный ингибитор всех 3 белков TRK, демонстрирует эффективность при новообразованиях с химерным транскриптом с участием гена *NTRK* [31]. Так, принимая во внимание

объединенные данные из 2 клинических исследований, а именно SCOUT и NAVIGATE, в которых приняли участие 38 детей, в том числе с ВМН, с перестройкой гена *NTRK*, общий ответ (ОВ) составил 94%, при этом у 12 детей был достигнут полный ответ [32]. Роль ларотректиниба в качестве неоадъювантной терапии оценивалась в рамках клинического исследования SCOUT. Пять детей (3 с ИФ, 2 с *NTRK*-перестроенными веретеновидноклеточными опухолями) получали таргетную терапию ларотректинибом. Частичный ответ был отмечен у всех пациентов, у 3 из 5 в последующем удалось выполнить R0-резекцию [33]. Учитывая схожий молекулярно-генетический профиль ВМН и ИФ, можно экстраполировать эти данные на ВМН с последующим проведением неоадъювантной молекулярно-направленной терапии тирозинкиназными ингибиторами при первично-нерезектабельных случаях клеточного гистологического типа. В 2018 г. ларотректиниб стал первым тирозинкиназным ингибитором, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) для терапии *NTRK*-позитивных солидных опухолей у детей и взрослых [34].

Другим одобренным по данному показанию препаратом является энтректиниб – низкомолекулярный ингибитор всех 3 белков TRK, а также ROS1 и ALK. Он так же как и ларотректиниб продемонстрировал свою эффективность при новообразованиях с перестройкой генов *NTRK* [35]. Так, согласно совокупным данным 3 клинических исследований, а именно ALKA, STARTRK-1 и STARTRK-2, в которых принимали участие как дети, так и взрослые, энтректиниб индуцировал клинически значимые ответы при рецидивах или прогрессии различных солидных опухолей с наличием химерного транскрипта *NTRK*. Также он показал удовлетворительный профиль безопасности [36]. Полученные в 2 крупных центрах Российской Федерации данные также свидетельствуют о высокой эффективности и приемлемом профиле токсичности энтректиниба у пациентов с экстракраниальными солидными новообразованиями с подтвержденными перестройками генов *NTRK* [37].

Систематизируя вышеописанные данные, можно предположить, что пациентам с опухолями с химерными транскриптами генов *NTRK* в качестве первой линии показано радикальное удаление образования. При невозможности первично радикальной резекции, инвалидизирующем характере операции, учитывая высокую эффективность, короткий период до констатации объективного ответа и более благоприятный профиль безопасности, по сравнению с ПХТ, данным пациентам в качестве неоадъювантной возможно назначение молекулярно-направленной терапии с последующим радикальным удалением

опухоли. Данный подход при ВМН требует проведения проспективных клинических исследований, однако исследование II фазы у первичных пациентов с ИФ продемонстрировало частоту объективных ответов при терапии ларотректинибом, равную 94% [38].

Описанные нами клинические наблюдения, несомненно, представляют научно-практический интерес, поскольку иллюстрируют различное течение рецидивов ВМН. У 1 ребенка (клинический случай №1) описан локальный рецидив заболевания с поражением поддиафрагмального пространства справа, вероятнее, вследствие имплантации клеток опухоли в данную область в результате интраоперационного разрыва опухоли. Длительная выживаемость была достигнута путем повторного хирургического вмешательства и проведения адъювантной терапии по схеме AV. У второго пациента (клинический случай №2) отмечено развитие рецидива в ранние сроки от выполнения первичной операции с последующим бурным ростом опухоли в ранние сроки после повторного хирургического вмешательства. К сожалению, пациент погиб от осложнений интенсивной цикловой терапии. Однако данный клинический случай интересен тем, что свидетельствует о возможности крайне агрессивного течения заболевания. Требуются дополнительные исследования для оценки молекулярно-генетического профиля опухоли в подобных крайне редких для ВМН ситуациях. Отдельно стоит обратить внимание на клинический случай №3, при котором опухоль в рецидиве заболевания менее чем за 20 дней увеличилась более чем в 2 раза. Помимо этого, клинический случай №3 представляет интерес с позиции своего гистологического подтипа, поскольку рецидив развился при классическом типе ВМН, что является крайне редким событием. В работе S. Jehangir и соавт. из 27 описанных случаев рецидива ВМН только 1 был представлен классическим гистологическим типом [8].

С клинической точки зрения указанный случай важен, поскольку у данного пациента была продемонстрирована эффективность применения неоадъювантной ПХТ при рецидиве ВМН. На фоне проводимой терапии по схеме AV в течение 4 нед было отмечено значительное сокращение размеров опухоли (на 80%), позволившее выполнить радикальное хирургическое вмешательство и снизить риски интраоперационных осложнений. Продемонстрированный клинический случай позволяет экстраполировать наш опыт для лечения пациентов с массивными нерезектабельными рецидивами ВМН. Однако остается открытым вопрос о стандартизации схем ПХТ для таких пациентов. Несмотря на наличие успешного опыта применения как предоперационной, так и послеоперационной ПХТ, по данным литературы, а также успешного опыта применения предопераци-

онной ПХТ по схеме AV, описанного в данной работе, разработка оптимальной системной терапии, включая молекулярно-направленную, для пациентов с рецидивами ВМН требует проведения дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье описаны редкие клинические случаи рецидивов ВМН каждого из 3 гистологических типов, а также представлен успешный опыт применения неoadъювантной ПХТ в рецидиве заболевания, позволяющий экстраполировать его для лечения пациентов с массивными рецидивами ВМН. Возможность развития рецидивов ВМН демонстрирует важность мультидисциплинарного обсуждения пациентов раннего возраста с опухолями почек для планирования хирургических вмешательств, выполнения радикальных операций в

соответствии с канонами онкохирургии и тщательного динамического наблюдения за пациентами, особенно в течение первого года от момента операции.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают глубокую благодарность профессору Саарского университета (Хомбург, Германия) и руководителю Международного кооперированного исследования SIOP-RTSG-2016 Umbrella Норберту Графу за консультативную помощь.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература / References

- Jain J., Sutton K.S., Hong A.L. Progress Update in Pediatric Renal Tumors. *Curr Oncol Rep* 2021; 23 (3): 33. DOI: 10.1007/s11912-021-01016-y
- Gooskens S.L., Houwing M.E., Vujanic G.M., Dome J.S., Dierkens T., Coulomb-l'Herminé A., et al. Congenital mesoblastic nephroma 50 years after its recognition: A narrative review. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (7). DOI: 10.1002/pbc.26437
- Malkan A.D., Loh A., Bahrami A., Navid F., Coleman J., Green D.M., et al. An approach to renal masses in pediatrics. *Pediatrics* 2015; 135 (1): 142–58. DOI: 10.1542/peds.2014-1011
- Isaacs H. Fetal and neonatal renal tumors. *J Pediatr Surg* 2008; 43 (9): 1587–95. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.03.052
- van den Heuvel-Eibrink M.M., Grundy P., Graf N., Pritchard-Jones K., Bergeron C., Patte C., et al. Characteristics and survival of 750 children diagnosed with a renal tumor in the first seven months of life: A collaborative study by the SIOP/GPOH/SFOP, NWTSG, and UKCCSG Wilms tumor study groups. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (6): 1130–4. DOI: 10.1002/pbc.21389
- Sze S.-G.K. Neonatal Renal Tumors. *Clin Perinatol* 2021; 48 (1): 71–81. DOI: 10.1016/j.clp.2020.11.004
- Pizzo P.A., Poplack D.G., Adamson P.C., Blaney S.M., Helman L.J. Principles and practice of pediatric oncology. Seventh edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. Pp. 1771–8.
- Jehangir S., Kurian J.J., Selvarajah D., Thomas R.J., Holland A.J.A. Recurrent and metastatic congenital mesoblastic nephroma: where does the evidence stand? *Pediatr Surg Int* 2017; 33 (11): 1183–8. DOI: 10.1007/s00383-017-4149-5
- Agustín Serrano D., Anna Sánchez L., Cinta Sangüesa N., Domínguez Hinarejos C., Gemma Margarita L.R., March Villalba J.A., et al. Congenital Mesoblastic Nephroma: Our Experience in the Last 26 Years. *Clinical Oncology and Cancer Biology* 2020. DOI: 10.31487/j.COCB.2020.01.01
- Loeb D.M., Hill D.A., Dome J.S. Complete response of recurrent cellular congenital mesoblastic nephroma to chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24 (6): 478–81. DOI: 10.1097/00043426-200208000-00014
- Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A., Reuter V.E., Ulbright T.M. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016; 70 (1): 93–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.029
- Knezevich S.R., Garnett M.J., Pysher T.J., Beckwith J.B., Grundy P.E., Sorensen P.H. *ETV6-NTRK3* gene fusions and trisomy 11 establish a histogenetic link between mesoblastic nephroma and congenital fibrosarcoma. *Cancer Res* 1998; 58 (22): 5046–8.
- van den Heuvel-Eibrink M.M. On behalf of the SIOP working group for renal tumors. Guidelines for children with renal tumors (Addendum to SIOP 2001 protocol). 2005.
- Bolande R.P., Brough A.J., Izant R.J. Congenital mesoblastic nephroma of infancy. A report of eight cases and the relationship to Wilms' tumor. *Pediatrics* 1967; 40 (2): 272–8.
- Howell C.G., Othersen H.B., Kiviat N.E., Norkool P., Beckwith J.B., D'Angio G.J. Therapy and outcome in 51 children with mesoblastic nephroma: a report of the National Wilms' Tumor Study. *J Pediatr Surg* 1982; 17 (6): 826–31. DOI: 10.1016/s0022-3468(82)80451-x
- Bayindir P., Guillerman R.P., Hicks M.J., Chintagumpala M.M. Cellular mesoblastic nephroma (infantile renal fibrosarcoma): institutional review of the clinical, diagnostic imaging, and pathologic features of

- a distinctive neoplasm of infancy. *Pediatr Radiol* 2009; 39 (10): 1066–74. doi:10.1007/s00247-009-1348-9
17. Tsuchida Y., Shimizu K., Hata J., Honna T., Nishiura M. Renin production in congenital mesoblastic nephroma in comparison with that in Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 1993; 13 (2): 155–64. DOI: 10.3109/15513819309048203
 18. Haddad B., Haziza J., Touboul C., Abdellilah M., Uzan S., Paniel B.J. The congenital mesoblastic nephroma: a case report of prenatal diagnosis. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11 (1): 61–6. DOI: 10.1159/000264281
 19. El-Badawy N.M., El-Shawarby M.A. Mesoblastic nephroma: Pathological features. *African J Urol* 2015; 21 (1): 1–3.
 20. El Demellawy D., Cundiff C.A., Nasr A., Ozolek J.A., Elawabdeh N., Caltharp S.A., et al. Congenital mesoblastic nephroma: a study of 19 cases using immunohistochemistry and *ETV6–NTRK3* fusion gene rearrangement. *Pathology* 2016; 48 (1): 47–50. DOI: 10.1016/j.pathol.2015.11.007
 21. Rudzinski E.R., Lockwood C.M., Stohr B.A., Vargas S.O., Sheridan R., Black J.O., et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Identifies *NTRK* Rearrangements in Pediatric Mesenchymal Tumors. *Am J Surg Pathol* 2018; 42 (7): 927–35. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001062
 22. Lei L., Stohr B.A., Berry S., Lockwood C.M., Davis J.L., Rudzinski E.R., et al. Recurrent EGFR alterations in *NTRK3* fusion negative congenital mesoblastic nephroma. *Pract Lab Med* 2020; 21: e00164. DOI: 10.1016/j.plabm.2020.e00164
 23. Wegert J., Vokuhl C., Collord G., Del Castillo Velasco-Herrera M., Farnon S. J., Guzzo C., et al. Recurrent intragenic rearrangements of EGFR and BRAF in soft tissue tumors of infants. *Nat Commun* 2018; 9 (1): 2378. DOI: 10.1038/s41467-018-04650-6
 24. Misove A., Vicha A., Zapotocky M., Malis J., Balko J., Nemeckova T., et al. An unusual fusion gene *EML4–ALK* in a patient with congenital mesoblastic nephroma. *Genes Chromosomes Cancer* 2021; 60 (12): 837–40. DOI: 10.1002/gcc.22990
 25. Koo S.C., Schieffer K.M., Lee K., Gupta A., Pfau R.B., Avenarius M.R., et al. EGFR internal tandem duplications in fusion-negative congenital and neonatal spindle cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2023; 62 (1): 17–26. DOI: 10.1002/gcc.23087
 26. Fenstermaker R.A., Ciesielski M.J., Castiglia G.J. Tandem duplication of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase and calcium internalization domains in A-172 glioma cells. *Oncogene* 1998; 16 (26): 3435–43. DOI: 10.1038/sj.onc.1202156
 27. Gallant J.-N., Sheehan J.H., Shaver T.M., Bailey M., Lipson D., Chandramohan R., et al. EGFR Kinase Domain Duplication (EGFR-KDD) Is a Novel Oncogenic Driver in Lung Cancer That Is Clinically Responsive to Afatinib. *Cancer Discov* 2015; 5 (11): 1155–63. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0654
 28. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016. A SIOP Renal Tumours Study Group prospective clinical study. 2016.
 29. Furtwaengler R., Reinhard H., Leuschner I., Schenk J.P., Goebel U., Claviez A., et al. Mesoblastic nephroma – a report from the Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Cancer* 2006; 106 (10): 2275–83. DOI: 10.1002/cncr.21836
 30. Assi T., Rassy E., Nassereddine H., Farhat F., Karak F. E., Kattan J., et al. TRK inhibition in soft tissue sarcomas: A comprehensive review. *Semin Oncol* 2020; 47 (1): 73–84. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.02.009
 31. Doebele R.C., Davis L.E., Vaishnavi A., Le A.T., Estrada-Bernal A., Keyser S., et al. An Oncogenic *NTRK* Fusion in a Patient with Soft-Tissue Sarcoma with Response to the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov* 2015; 5 (10): 1049–57. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0443
 32. Tilburg C., DuBois S., Albert C., Federman N., Nagasubramanian R., Georger B., et al. Larotrectinib efficacy and safety in pediatric TRK fusion cancer patients. *J Clin Oncol* 2019; 37: 10010.
 33. DuBois S.G., Laetsch T.W., Federman N., Turpin B.K., Albert C.M., Nagasubramanian R., et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer* 2018; 124 (21): 4241–7. DOI: 10.1002/cncr.31701
 34. Raedler L.A. Vitakvi (Larotrectinib) First TRK Inhibitor Approved by the FDA for Solid Tumors Based on a Genetic Mutation. 2019.
 35. Desai A.V., Brodeur G.M., Foster J., Berg S.L., Basu E.M., Shusterman S., et al. Phase 1 study of entrectinib (RXDX-101), a TRK, ROS1, and ALK inhibitor, in children, adolescents, and young adults with recurrent or refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2018; 36 (15_suppl): 10536.
 36. Demetri G., Paz-Ares L., Farago A., Liu S., Chawla S., Tosi D., et al. LBA17Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) Tumors: Pooled analysis of STAR-TRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl 8).
 37. Страдомская Т.В., Сулейманова А.М., Коновалов Д.М., Друй А.Е., Панферова А.В., Преображенская Е.В. и соавт. Эффективность применения TRK-ингибитора энтретиниба у пациентов с экстракраниальными *NTRK*-перестроенными опухолями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (3): 104–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-104-120 [Stradomskaya T.V., Suleymanova A.M., Konovalov D.M., Druy A.E., Panfyorova A.V., et al. The efficacy of the TRK inhibitor entrectinib in patients with extracranial *NTRK* fusion-positive tumors. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (3): 104–20. (In Russ.)].
 38. Laetsch T.W., Ludwig K., Hall D., Barkauskas D.A., Voss S.D., DuBois S.G., et al. Phase 2 study of larotrectinib in children with newly diagnosed infantile fibrosarcoma (IFS): Children's Oncology Group (COG) ADVL1823 cohort A. *J Clin Oncol* 2023; 41 (16_suppl): 10008.