

Почечно-клеточный рак у детей

*Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии
г. Минск, Беларусь*

Освещено современное состояние проблемы лечения детей с почечно-клеточным раком (ПКР). Представлены результаты лечения детей с ПКР в Республике Беларусь с 1990 по 2004 гг. Всего пролечено 10 детей. Всем больным была выполнена нефрэктомия, а 5 детям в качестве адъювантного лечения проводилась химиобиотерапия (доксорубин, интерферон γ 2b (INF γ 2b/Интрон А) в условиях общей гипертермии (системная термохимиобиотерапия). Безрецидивная 9-летняя выживаемость для всей группы составила 58%. Для детей с распространенными формами ПКР, получавших термохимиобиотерапию после нефрэктомии, показатель выживаемости составил 75%. Наш небольшой опыт свидетельствует о целесообразности проведения термохимиобиотерапии у детей с ПКР.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак у детей, адъювантная химиотерапия, интерферон γ 2b, общая гипертермия

R.S.Ismail-zade

Renal-cell carcinoma in children

Current status of treatment options in childhood renal-cell carcinoma (RCC) were estimated. Outcome of the treatment in children with RCC in Belarus (1991- 2004) was analyzed. Ten children were enrolled in this study and all of them were subjected to nephrectomy. Five patients received additional chemo-, biotherapy (doxorubicin, interferon γ 2b/INF γ 2b /Intron A) with whole body hyperthermia (systemic thermochemobiotherapy). Relapse-free 9 years survival rate was 58 % for the whole group. It should be emphasized that higher survival rate (75%) was achieved in five patients with advanced stages of disease who were treated with systemic thermochemobiotherapy. Our results based on limited number of patients suggest that adjuvant thermochemobiotherapy after nephrectomy might be a feasible treatment option in childhood RCC.

Key words: renal-cell carcinoma in children, adjuvant chemotherapy, interferon γ 2b and whole body hyperthermia

Почечно-клеточный рак (ПКР) у детей составляет менее 0,1% от всех злокачественных опухолей и всего 2 - 6% от новообразований почек. Заболеваемость ПКР - в среднем 0,25 случая на миллион детского населения в год [12]. Впервые опухоль была описана и изучена Grawitz в 1886 г. Пик максимальной частоты случаев приходится на детей в возрасте 10-12 лет. Девочки и мальчики болеют одинаково [11]. Существуют гистологические и цитогенетические различия ПКР в детском возрасте и у взрослых [9,17,18]. При ПКР у детей чаще наблюдается тубулопапиллярный вариант и характерна транслокация t(X;17)(p11.2;q25), тогда как ПКР у взрослых выявляется делеция 3p. [6,7,8,10,19]. У детей выражен характерный паранеопластический синдром с дисфункцией печени, устраняющейся после удаления первичной опухоли, и синдромами, проявляющимися вследствие эктолической продукции различных гормонов, включая паратгормон (гиперкальциемия), эритропоэтин, гонадотропин (гинекомастия) и др.

Лечение детей с ПКР является сложной проблемой. Радикальная нефрэктомия с лимфаденэктомией является стандартным терапевтическим подходом. Результаты лечения зависят от стадии заболевания: и при I - II стадиях - вполне обнадеживающие, а при III и VI стадиях - неудовлетворительные [13].

Как у взрослых, так и у детей ПКР является химиорезистентной опухолью. У детей, особенно при выявлении транслокации t(X;17)(p11.2;q25), применяют доксорубицин, который является эффективным химиопрепаратом при различных саркомах детского возраста [6,20].

Лучевая терапия применяется редко, чаще с паллиативной целью.

Иммунотерапия интерфероном $\gamma 2b$ (INF $\gamma 2b$ /Интрон А), по мнению ряда авторов, улучшает выживаемость у взрослых больных [5,15,25]. Однако, рандомизированное исследование, проведенное в Германии, не выявило достоверного улучшения отдаленных результатов лечения после проведения химиоиммунотерапии у взрослых больных с ПКР [7]. Большой клинический опыт применения общей гипертермии (ОГ) с химиотерапией и INF $\gamma 2b$ как адъювантной терапии больных с ПКР у взрослых накоплен в Беларуси .

Мавричев А.С. [2] применил ОГ в сочетании с доксорубицином у 69 больных раком почки с отдаленными метастазами (всего 206 сеансов, 41 - 42°C). Отдаленные результаты лечения с использованием ОГ оказались в 6 раз лучше, чем в историческом контроле.

Поляков С.Л. и соавт. [22] изучали эффективность системной термохимиотерапии (водоструйная и электромагнитная гипертермия, 40 - 42°C, 180 мин. с введением доксорубицина 40-50мг/м²) у 25 больных (всего 76 сеансов) ПКР с множественным метастатическим поражением легких. Двухлетняя выживаемость составила 16%, тогда как при традиционном лечении ни один больной не пережил 18 месячный рубеж.

Красный С.А. и соавт. [16] располагают опытом лечения 89 больных ПКР с метастазами в регионарных лимфатических узлах и вовлечением нижней полой вены. После радикальной операции больным назначались сеансы ОГ (водоструйной и электромагнитной) с температурным режимом 41 - 42,5°C с введением доксорубицина 40-50 мг/м². Проведение такого лечения позволило получить 5-летнюю выживаемость 61%.

Суконко О.Г. [3] приводит данные о лечении 151 первичного больного раком почки с отдаленными метастазами. Включение сеансов ОГ в лечебные схемы позволило достоверно повысить одногодичную выживаемость до 50%, которая в контрольной группе составила 24% (P < 0,05).

Имеются единичные публикации об использовании ОГ при лечении детей с ПКР [1,14].

Нами были проанализированы клиничко-терапевтические аспекты, а также результаты лечения детей с ПКР в Республике Беларусь за 15-летний период.

Материал и методы

В исследование включено 10 больных, 5 мальчиков и 5 девочек, находившихся на лечении в детском онкологическом отделении НИИ ОМР им. Н.Н.Александрова и РНПЦДОГ с 1990 по 2004 гг. Средней возраст составил 13,5 лет (от 9 до 15 лет). Краткая клиническая характеристика больных представлена в табл.1.

Таблица 1. Клиническая характеристика детей с ПКР.

№	Пол	Возраст	Сторона поражения	Гистологический вариант	pTNM	Дата операции	Число сеансов ОГ	Наблюдение после операции (мес.)
1	Ж	15	Л	Темноклеточный	pT ₂ N ₀ M ₀ G ₃	31.05.96	-	Ж (111)
2	М	13	П	Папиллярный	pT ₁ N ₀ M ₀ G ₁	23.04.01	-	Ж (52)
3	М	15	Л	Папиллярный	pT _{3a} N ₀ M ₀ G ₂	03.06.94	-	У
4	Ж	15	Л	Папиллярный	pT _{3a} N ₁ M ₀ G ₂	02.11.90	-	У
5	Ж	9	П	Темноклеточный	pT ₁ N ₀ M ₀ G ₃	01.10.96	-	Ж (106)
6	М	15	П	Светлоклеточный	pT ₂ N ₂ M ₀ G ₂	01.10.98	5	Ж (82)
7	Ж	14	Л	Папиллярный	pT ₂ N ₁ M ₀ G ₂	12.09.00	4	Ж (59)
8	М	13	Л	Папиллярный	pT ₄ N ₀ M ₀ G ₂	11.09.02	3	Ж (35)
9	Ж	12	Л	Светлоклеточный	pT ₄ N ₂ M ₁ G ₂	14.02.03	8	Ж (30)
10	М	14	П	Гранулоцитарный	pT ₄ N ₂ M ₁ G ₃	11.12.03	3	У

Наиболее частыми симптомами болезни при поступлении были болевой синдром и наличие опухолевой массы в животе (табл.2).

Таблица 2 .Клиническая манифестация ПКР у детей.

Симптомы болезни	Число наблюдений
Боли в животе	7
Пальпируемая опухолевая масса в животе	4
Гематурия	2
Общая слабость	2
Повышение температуры тела	1
Бессимптомное течение	1

Стадирование проводилось ретроспективно по pTNM классификации. I стадия (T1N0M0G1-3) была установлена у 2 детей, II стадия (T2N0M0G1-3) - у 1, III стадия (T3N0-1M0G1-3) - у 3 и IV стадия (T4N0-1M0G1-3, T1-3 N2M0G1-3, T1-4N1-2M1G1-3) - у 4 больных. Нефрэктомия проводилась 9 и резекция почки- 1 больному трансабдоминальным доступом. У всех 10 больных диагноз ПКР установлен гистологически после операции.

У 1 больного ввиду локального поражения верхнего полюса почки была успешно произведена резекция почки без лимфаденэктомии. При гистологическом исследовании у этого больного оказался высококодифференцированный вариант ПКР, в связи с чем адьювантное лечение не проводилось. У 2 больных с категорией T1-2 лечение заключалось в радикальной операции (нефрэктомия + лимфаденэктомия). Двоим детям после нефрэктомии по поводу местнораспространенного ПКР было проведено адьювантное лечение: в виде лучевой терапии (40 Гр) - одному больному и химиолучевой терапии - другому. Несмотря на это оба больных умерли от генерализации опухолевого процесса.

У 5 больных с распространенными процессами после нефрэктомии (и лимфаденэктомии у 4 детей) проводились сеансы ОГ (от 3 до 8) с введением доксорубицина (50мг/м²) и Интрон-А (по 3 млн ЕД./м² п/к, ежедневно 3 дня до ОГ, перед сеансом ОГ и 3 дня после ОГ). Такой терапевтический подход (адьювантная термохимиобиотерапия) широко применяется в онкологической практике у взрослых

[16,22]. У двух детей после операции оставались отдаленные метастатические очаги, по реакции которых оценивали ответ опухоли на термохимиотерапию. У одного из них была произведена только нефрэктомия, так как лимфаденэктомия технически была невыполнима из-за массивного поражения забрюшинного пространства с вовлечением аорты и нижней полой вены (Рис.1).



Рис.1. КТ-органов брюшной полости у 14-летнего больного с ПКР. Больших размеров опухоль правой почки с кальцинатами и массивное поражение забрюшинных лимфатических узлов.

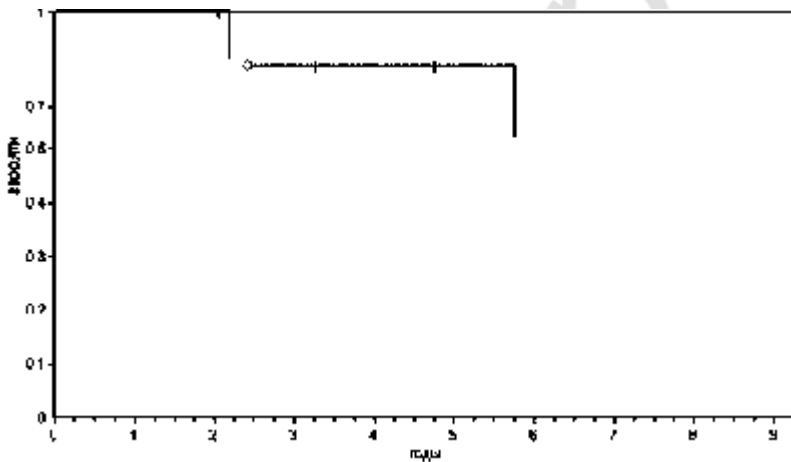


Рис.2. Безрецидивная выживаемость всех детей с ПКР

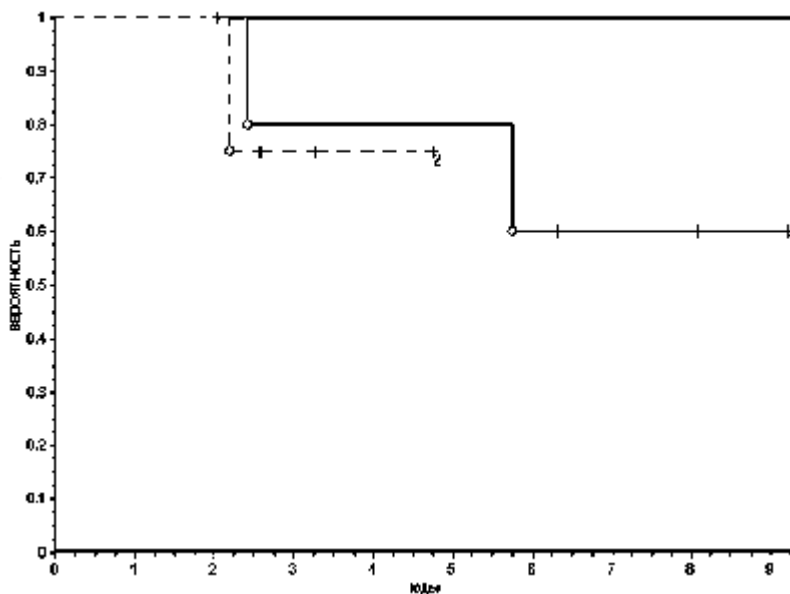


Рис.3. Безрецидивная выживаемость детей с ПКР в зависимости от полученного лечения.

Все сеансы ОГ осуществлялись на установках "Эмона" (г.Фрязино, Россия) и "Птичь" (Беларусь) с генератором, работающим с частотой 13,56 МГц. Проведение ОГ у детей в жестком температурном режиме является сложной медико-технической проблемой. Только специально подготовленная бригада врачей-анестезиологов, онкологов, инженерно-технического персонала и медицинских сестер может планировать и проводить такую процедуру.

Сеансы ОГ проводились под общим комбинированным эндотрахеальным закисно-кислородным наркозом в сочетании с нейролептаналгезией. Время выхода в режим 41°C составляло в среднем 40 - 50 минут. Температура тела контролировалась датчиками, установленными в прямой кишке и в наружном слуховом проходе. При достижении этой температуры начиналось охлаждение головы обдувом холодного воздуха (0 - 4°C) с помощью аппарата "Холод-2". Необходимый температурный режим 42 - 42,5°C (пиковая температура иногда достигала 43,0°C) поддерживался 160-180 минут. Базовый температурный режим определялся индивидуально в зависимости от переносимости процедуры. Для усиления противоопухолевого эффекта термохимиотерапии больным вводили 40% раствор глюкозы в дозе 3,25 мл/кг в течение первых 30 минут, затем 2,5 мл/кг/ч. Уровень гипергликемии во время сеанса составлял 20-25 ммоль/л. Предупреждение чрезмерной тахикардии и аритмии, а также профилактика ишемии миокарда обеспечивались введением в вену лидокаина в дозе 0,1-1,0 мг/кг/ч и обзидана 0,25-0,5 мг/ч. В случаях, когда уровень гипертермии превышал 42°C, применяли ангиопротекторы (дицинон, адроксон). Уротропин (40% раствор) вводили дважды: при достижении пика ректальной температуры (42,5 - 43°C) в дозе 0,2мл/кг и в половинной дозе при выходе из гипертермического режима.

Отдаленные результаты лечения оценивали по методу Kaplan-Meier.

Результаты и обсуждение

Больные в целом удовлетворительно переносили термохимиобиотерапию. Практически у всех детей токсичность не превышала II степени по критериям ВОЗ. Осложнений хирургического лечения не отмечено. Отдаленные результаты лечения приведены в табл. 3. Срок наблюдения от даты постановки диагноза составил от 1 года до 9 лет. Умерли 3 детей от прогрессирования опухолевого процесса. Остальные больные (7 человек) живы, без признаков заболевания. Безрецидивная 9-летняя

выживаемость для всех детей составила 58 %, тогда как выживаемость детей с распространенными формами ПКР (IV стадией - 4 детей и III стадией у 1 больного), получивших термохимиобиотерапию после нефрэктомии, составила 75%. Полученные данные весьма обнадеживают с учетом прогностической характеристики больных.

В настоящее время унифицированной лечебной тактики при распространенных стадиях ПКР не существует. Из-за редкости ПКР у детей рандомизация является проблемой даже для международных исследовательских групп. Весьма сложной задачей является лечение далекозашедших форм заболевания [13]. Роль химиотерапии окончательно не изучена. Лучевая терапия применяется в основном как паллиативное воздействие. Биотерапия с использованием различных цитокинов (интерферона $\gamma 2b$, интерлейкина-2 и др) как адъювантное лечение является перспективным направлением в лечении больных с ПКР [5,15,25]. Гипертермия усиливает антипролиферативное действие химиопрепаратов и интерферонов, а также апоптоз опухолевых клеток [4,21,23,24].

Принимая во внимание все аспекты лечебного подхода и не отдавая преимущества ни одному из них, мы сочли возможным использование термохимиобиотерапии в лечении распространенных форм ПКР у детей.

Таким образом, одним из перспективных путей повышения эффективности лечения больных с далекозашедшими формами ПКР может быть системная термохимиоиммунотерапия. Необходимо кооперированное исследование для оптимизации лечебной стратегии и выявления критериев включения ОГ в протоколы лечения для этой категории больных.

Выводы

1. Хирургическое лечение до сих пор остается единственным курративным методом в терапевтической стратегии у больных с ПКР.
2. Адъювантное лечение с использованием общей гипертермии, химиотерапии и интерферона $\gamma 2b$ позволяет улучшить отдаленные результаты лечения детей с далекозашедшими формами ПКР.

Литература

1. Исмаил-заде Р.С., Кочубинский Д.В, Дреков А.Г., и др. Опухоли почек у детей. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, 25-28 мая.- Минск, 2004, Часть II.- С.392
2. Мавричев А. С. Новые методы интенсивного лечения больных раком почки. Автореф дис. ... док. мед наук. Москва.1993
3. Суконко О.Г. Лечение больных почечно-клеточным раком с учетом факторов прогноза. Автореф. дис. ... док. мед. наук. Минск. 2003.
4. Anjum A, Fleishmann WR. Effect of hyperthermia on the antitumor actions of interferons. J Biol Regul Homeost Agents.1992; 6(3): 75-86
5. Asanuma H, Nakai H, Takeda M, et al. Renal cell carcinoma in children: experience at a single institution in Japan. J Urol. 1999; 162(4); 1402-1405
6. Argani P, Antonescu CU, Illei PB, et al. Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. Am J Pathol. 2001;159:179-192
7. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenback U, et al. Adjuvant treatment with interleukin-2 and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour

nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005;92:843-846

8. Bukowski RM. Cytokine combinations: therapeutic use in patients with advanced renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2000;27:204-212

9. Eckschager T, Kodet R Renal cell carcinoma in children: A single institution experience *Med Pediatr Oncol* 1994; 23(1): 36-39

10. Ficarra V, Righetti R, Piloni S, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol.*2002; 41:190-198

11. Freedman AL, Vates TS, Stewart T, et al. Renal cell carcinoma in children: The Detroit experience. *J Urol* 1996; 155:1708-1710

12. Herschorn S, Hardy BE, Churchill BM. Renal cell carcinoma in children. *Can J Surg* 1979;22:128-139

13. Indolfi P, Terenziani M, Casale F, et al. Renal cell carcinoma in children: a clinicopathologic study. *J Clin Oncol* 2003; 21(3): 530-535

14. Ismail-zade RS, Zhavrid EA, Potapnev MP. Whole Body Hyperthermia in Adjuvant Therapy of Children With Renal Cell Carcinoma. *Pediatric Blood & Cancer* 2005;44:679-681

15. Kiss C, Kiss M, Szegedi I, et al. Interferon-alpha therapy in children with malignant disease: clinical experience in twenty-four patients treated in a single pediatric oncology unit. *Med. Pediatric Oncol.* 2002; 39: 115-119

16. Krasny S, Mavrichev A, Zhavrid E, et al. Whole body hyperthermia in the management of renal carcinoma patients with metastases in regional lymph nodes. *Experimental Oncology:* 1998; 20: 66-70

17. Lack EE, Cassady JR, Sallan SE Renal cell carcinoma in childhood and adolescence: A clinical and pathological study of 17 cases. *J Urol* 1985; 133:822-828

18. Leuschner I, Harms D, Schmidt D Renal cell carcinoma in children: Histology, immunohistochemistry, and follow-up of 10 cases. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:33-41

19. Manuel D, Carcao, Glenn P, Taylor, Mark L, Greenberg, et al. Renal-cell carcinoma in children: a different disorder from its adult counterpart. *Med Pediatr Oncol* 1998; 3: 153-158

20. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, et al. Active Chemotherapy for Sarcomatoid and Rapidly Progressing Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 2004;101:1545-1551

21. Ohtsubo T, Park J, Lyons C, et al. Effect of acidic environment and p53 on apoptosis induction by hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia* 2000; 16(6): 481-491

22. Polyakov S, Mavrichev A, Zhavrid E, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with thermochemotherapy. *Journal of BUON* 1997; 4: 333-338

23. Takano Y, Harmon B, Kerr J. Apoptosis induced by mild hyperthermia in human and murine tumor cell lines: a study using electron microscopy and DNA gel electrophoresis. *Journal of Pathology* 1993; 163:329-336

24. Yonezawa M, Otsuka T, Matsui N, et al. Hyperthermia induced apoptosis in malignant fibrous histiocytoma cell in vitro. *International Journal of Cancer* 1996; 66: 347-351

25. Uchiyama M, Iwafuchi M, Yagi M, et al. Treatment of childhood renal cell carcinoma with lymph node metastasis: two cases and a review of literature. *J Surg Oncol* 2000;75(4): 266-269