

САГОЯН ГАРИК БАРИСОВИЧ

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ
И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
ПРИ НЕФРОБЛАСТОМЕ У ДЕТЕЙ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна

Официальные оппоненты:

Носов Александр Константинович, доктор медицинских наук, заведующий отделением онкоурологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «01» октября 2026 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Гордеев Сергей Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Нефробластома (НБ) – солидная эмбриональная злокачественная опухоль, состоящая из производных нефрогенной ткани на разной стадии дифференцировки (Breslow N., 1993; Balis F., 2021; Howlader N., 2021). Риск-адаптированный терапевтический подход продемонстрировал высокие показатели общей выживаемости (ОВ), достигающие 90% (Dome J.S., 2015; van den Heuvel-Eibrink M.M., 2017). Это, в частности, связано с тем, что в результате проспективных многоцентровых рандомизированных исследований улучшилась стратификация на группы риска.

Тем не менее, результаты выживаемости у пациентов с рецидивом НБ остаются значительно ниже и составляют 40-80%. Рецидив возникает в 5%, 12% и 25% случаев у пациентов с НБ с гистологическими опухолями низкого, промежуточного и высокого рисков, соответственно (Chagtai T., 2016; Brok J., 2018; Meier C.M., 2023). Важной задачей остается выделение прогностических факторов риска рецидива и интенсификация терапии. К значимым прогностическим факторам у пациентов с НБ относят возраст старше 4 лет, объем опухоли $\geq 500 \text{ см}^3$, гистологический тип НБ и качественное и количественное удаление лимфатических узлов (ЛУ) (Meier C.M., 2023).

К другим значимым факторам риска при НБ относят молекулярно-генетические: потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH) на коротком плече 1-й хромосомы (1p) и/или на длинном плече 16-й хромосомы (16q), а также увеличение числа копий длинного плеча 1-й хромосомы (1q) (Grundy P.E., 2005; Chagtai T., 2016; Gratias E.J., 2016). Согласно данным D.B. Dix et al., 4-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) и ОВ для пациентов с I/II и III/IV стадиями заболевания с LOH 1p/16q составляет 87,3%/100% и 90,2%/96,1%, соответственно (Dix D.B., 2019). У пациентов с нормальным числом копий 1q среди всех стадий 8-летняя БСВ составляет 77% и 90% – для пациентов с НБ без 1q gain (Gratias E.J., 2016).

Важно отметить, что до 20-33% всех пациентов с односторонней НБ и до 74% с билатеральным поражением почек (БПП) ассоциированы с синдромами предрасположенности к опухолевым заболеваниям (СПО), пороками развития и эпимутациями (Turner J.T., 2003; Merks J.H., 2005; Treger T.D., 2019; Balis F., 2021; Hol J.A., 2022; Turner J.T., 2022; Wegert J., 2025). Выявление молекулярно-генетических особенностей, включая СПО и цитогенетические маркеры, крайне актуально с практической точки зрения, позволяет своевременно относить пациента к группе высокого риска по развитию метакронной двусторонней опухоли, и согласно протоколу Umbrella SIOP-RTSG 2016 в целях возможности проведения нефронсохраняющей операции применить терапию, предусмотренную при двусторонней НБ.

Все вышесказанное определяет актуальность данного исследования, направленного на выделение групп пациентов с неблагоприятным прогнозом и использование клинических и молекулярно-генетических маркеров в целях определения факторов прогноза заболевания.

Цель исследования

Изучить клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик НБ и определения факторов прогноза заболевания.

Задачи исследования

1. Определить прогностическую значимость клинических, молекулярно-генетических особенностей у пациентов с НБ.
2. Провести сравнительный анализ клинико-морфологических и молекулярно-генетических особенностей НБ (возраст, стадия заболевания, гистологический подтип, объём опухоли, LOH 1p и 16q, увеличение числа копий 1q) у пациентов с наличием и отсутствием синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям (СПО).
3. Оценить показатели ОВ и БСВ у больных с НБ в сравнении с группой пациентов с наличием СПО.
4. Изучить спектр генетических и эпигенетических (метилирование ДНК) событий у пациентов с НБ.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный, моноцентровый характер. В работе проанализированы данные пациентов с морфологически верифицированным диагнозом НБ, подтвержденным в лаборатории патоморфологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева».

При выполнении исследования использовались клинические данные (пол, возраст пациентов на момент постановки диагноза, сроки появления первых симптомов заболевания, объём опухоли, латеральность опухолевого процесса), результаты инструментальных методов исследования, а также морфологические, молекулярно-генетические характеристики опухоли и молекулярно-генетические данные крови.

Результаты проведенного исследования были систематизированы и проанализированы с применением методов математической статистики. Для обработки данных использовались стандартные статистические методы, включая описательную статистику, сравнение групп и оценку значимости различий. Полученные результаты были интерпретированы с учетом современных научных данных, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации.

Научная новизна

1. Определена прогностическая значимость клинических характеристик НБ (возраст, стадия заболевания, гистологический подтип, объем опухоли) в изучаемой когорте пациентов.
2. Определена ранее неисследованная частота встречаемости и прогностическая значимость молекулярно-генетических маркеров (LOH 1p и 16q, увеличение числа копий 1q, герминальные мутации) у пациентов с НБ с и без СПО.
3. Впервые на российской когорте пациентов с НБ проведен анализ молекулярно-генетических изменений и определена частоты встречаемости СПО в анализируемой группе пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате комплексного анализа клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик НБ на репрезентативной когорте пациентов (n=168) нами были получены данные о структуре и частоте СПО при НБ (24,4% в общей когорте и 79,3% среди больных с БПП), что подчеркивает важность медико-генетического консультирования пациентов с НБ и определения показаний к молекулярно-генетическому исследованию (МГИ). Установлена корреляция между генетическими и морфологическими характеристиками НБ: мутации в гене *WT1* статистически значимо чаще ассоциированы со стромальным вариантом НБ, в то время как мутации в гене *TRIM28* преимущественно коррелируют с эпителиальным вариантом, что требует дальнейшей валидации на большей когорте. Выявлены статистически значимые различия в возрасте манифестации заболевания. Так, медиана возраста пациентов с НБ и СПО составила 19 месяцев, что достоверно ниже, чем в группе пациентов с унилатеральной и метастатической НБ без СПО – 45 месяцев. Полученные данные расширяют представления о патогенезе наследственных форм НБ и молекулярных механизмах, определяющих гистологическую гетерогенность опухолей, и создают теоретическую основу для дальнейшего изучения роли генетических и эпигенетических нарушений в развитии НБ.

В ходе работы нами определены прогностически значимые факторы, влияющие на БСВ пациентов с НБ: объем первичной опухоли $\geq 500 \text{ см}^3$ и локальная стадия заболевания у пациентов с унилатеральной НБ, объем первичной опухоли после неoadъювантной ПХТ $\geq 500 \text{ см}^3$ у пациентов с метастатической НБ, а также увеличение числа копий 1q у пациентов с односторонней НБ, что делает необходимым дальнейшее изучение данных факторов для улучшения стратификации пациентов в данных группах.

Личный вклад

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучаемой теме, создана база данных, разработан дизайн исследования, проведена

статистическая обработка данных, интерпретация полученных результатов и оформление диссертационной работы.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют области науки 3. Медицинские науки, группе научных специальностей 3.1. Клиническая медицина, шифру научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п2 «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.); п.6 «Изучение на молекулярном, клеточном и органном уровнях особенностей возникновения и развития онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте. Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии»; п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. Независимыми прогностическими факторами, определяющими БСВ при НБ являются объём первичной опухоли $\geq 500 \text{ см}^3$ и локальная стадия заболевания (для пациентов с I, II, III стадиями), объём остаточной опухоли после неoadъювантной ПХТ $\geq 500 \text{ см}^3$ (для пациентов с IV стадией), а также увеличение числа копий 1q у пациентов с односторонней НБ.

2. Частота СПО при НБ составляет 24,4% в общей популяции и достигает 79,3% среди пациентов с БПП. Для наследственных форм характерны более ранняя манифестация заболевания (медиана возраста – 19 против 45 месяцев; $p < 0,001$), высокая частота БПП (58,5%) и корреляция выявленных генетических событий с гистологическими вариантами (*WT1* и *TRIM28*).

3. Пациенты с НБ, ассоциированной с СПО, демонстрируют сопоставимые со спорадическими её формами показатели 5-летней выживаемости – ОВ – 92,7%, БСВ – 82,8%. Отмечается тенденция к более благоприятному течению заболевания в группе пациентов с СПО (5-летняя БСВ – 82,8% против 67,9% в группе без СПО; $p = 0,88$), вероятно обусловленной как более ранней диагностикой вследствие строгого динамического наблюдения, так и биологическими особенностями опухолей.

4. Выявленная частота герминальных мутаций (17,8%), эпигенетических событий (8,9%) и клиническая гетерогенность наследственных форм НБ обосновывают необходимость обязательного медико-генетического консультирования и комплексного молекулярно-генетического тестирования (включая анализ однонуклеотидных вариантов, вариаций числа копий и эпигенетических изменений) у всех пациентов с НБ для своевременной верификации СПО.

Внедрение результатов исследования

Полученные автором результаты исследования легли в основу диагностики и комплексного лечения больных с НБ, которые апробированы и внедрены в клиническую практику детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации), детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии (детей раннего возраста), детского онкологического отделения хирургических методов лечения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт о внедрении от 23.01.2026).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечивается большим объемом клинического материала (168 пациентов с локализованной и метастатической стадией заболевания и билатеральным поражением почек), получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 01 сентября 2019 г. по 01 июня 2024 г. в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России с использованием современных диагностических методов, включая морфологическое и молекулярно-генетическое (опухолевая ткань и кровь) исследования, а также применением стандартизованных подходов к анализу клинических данных и современных методов статистической обработки данных, позволяют считать полученные результаты достоверными.

Апробация диссертации состоялась 16 апреля 2026 года на совместной научной конференции с участием детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации), детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии (детей раннего возраста), детского онкологического отделения хирургических методов лечения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на всероссийских и международных научных конференциях, включая 52-й Международный конгресс общества детских онкологов (SIOP, 2020), онлайн, 14-17 октября 2020 г.; 53-й Международный конгресс общества детских онкологов (SIOP, 2021), онлайн, 21-23 октября 2021 г.; VI Международный форум онкологии и радиотерапии For Life (г. Москва, 20 сентября 2022 г.); III объединенный Конгресс НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2022» (г. Москва, 24-26 ноября 2022 г.);

15-ю Азиатскую конференцию Международного общества детской онкологии (SIOP Asia, 2023, XV Congress) (г. Ереван, Армения, 18-21 мая 2023 г.); Российский конгресс «Детская онкология, гематология и иммунология XXI века: от науки к практике», ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (г. Москва, 1-3 июня 2023 г.); 17-ю Азиатскую конференцию Международного общества детской онкологии (SIOP Asia, 2025, XVII Congress) (г. Эр-Рияд, Саудовская Аравия, 12-15 апреля 2025 г.); IX Международный форум онкологии и радиотерапии For Life (г. Москва, 15-19 сентября 2025 г.).

Публикации по теме диссертации

Сагоян Гарик Барисович, – автор 49 публикаций. Результаты исследования представлены в 2 научных статьях в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России для публикаций материалов кандидатских и докторских диссертаций.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 58 таблицами и 34 рисунками. Библиографический указатель включает 6 отечественных и 127 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и имело ретроспективный моноцентровый дизайн. В анализ включены 168 пациентов детского и подросткового возраста с гистологически верифицированной НБ, наблюдавшихся в период с 01 сентября 2019 г. по 01 июня 2024 г. Отдаленные результаты оценены по данным катамнестического наблюдения до декабря 2025 года. Диагноз устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей почек (2016).

Алгоритм обследования пациентов

1. Физикальный осмотр с оценкой общего статуса пациента и определением системных проявлений заболевания.
2. Оценка локализации и распространенности опухолевого процесса методами визуализации: УЗИ, КТ/МРТ.
3. Гистологическое исследование биопсийного/операционного материала с определением варианта НБ.

4. Молекулярно-генетическое исследование: MLPA, MS-MLPA, NGS.

Для статистического анализа были сформированы следующие группы:

1. По возрасту: группа 1 (≤ 2 года), группа 2 ($2 - \leq 4$ лет) и группа 3 (> 4 лет).
2. В зависимости от распространенности и наличия СПО: группа 1 (унилатеральная НБ, $n=103$), группа 2 (метастатическая НБ, $n=35$), группа 3 (билатеральная НБ, $n=30$), группа 4 (пациенты с НБ и СПО, $n=41$).

Критерии включения

Критерии включения в исследование предусматривали: возраст пациентов от 0 до 18 лет, подписанное информированное согласие законным представителем пациента/пациентом (в возрасте 15 лет и старше) на обследование, лечение и использование информации, в том числе фотографий ребенка/пациента в научных исследованиях и публикациях и наличие гистологически верифицированного диагноза НБ (код ICD-O-3 8960/3) (при наличии готовых гистологических препаратов выполнялся пересмотр материала в патологоанатомических лабораториях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (врач-патологоанатом Аржанухина Н.А.) и ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (врач-патологоанатом Митрофанова А.М.).

Критерии исключения

Критерии исключения из исследования предусматривали: отсутствие морфологической верификации НБ, неполные клинические данные, отсутствие данных о лечении и исходах и отсутствие подписанного информированного согласия законным представителем пациента/пациентом (в возрасте 15 лет и старше) на обследование, лечение и использование информации, в том числе фотографий ребенка/пациента в научных исследованиях и публикациях.

Статистический анализ и определение событий

Статистический анализ данных проводился в программной среде R (версия 4.0 и выше) с использованием пакетов tidyverse, gtsummary, survival, survminer и др. Для сравнения групп по качественным признакам использовался критерий Хи-квадрат или точный критерий Фишера, по количественным – критерий Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса в зависимости от количества сравниваемых групп. Уровень статистической значимости принят как $p < 0,05$.

Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана–Майера для построения кривых ОБ и БСВ. Сравнение кривых выживаемости между группами осуществлялось с помощью log-rank теста. Регрессионный анализ рисков проводился с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с расчетом ОР и 95% доверительных интервалов (ДИ). Выживаемость оценивалась на временных точках 1, 3 и 5 лет с расчетом 95% ДИ.

Из анализа оценки выживаемости были исключены комбинации (соматические события), где насчитывалось менее десяти пациентов. Анализ выживаемости выполнялся по состоянию на 25 декабря 2025 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов с нефробластомой

В исследование включено 168 пациентов с НБ, из которых 138 (82,2%) пациента с односторонней НБ и 30 (17,8%) пациентов с БПП. В нашей когорте заболеваемость девочек (n=101, 60,1%) была выше, чем мальчиков (n=67, 39,9%), соотношение ж:м 1,5:1. Медиана возраста на момент постановки НБ составила 40 месяцев (диапазон – 1 – 192,2 месяцев). Подробная характеристика представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов с нефробластомой, включённых в исследование

Признак	Латеральность НБ					
	односторонняя		билатеральная		итого	
	n	%	n	%	n	%
Все пациенты	138	82,2	30	17,8	168	100
Пол						
мужской	55	32,8	12	7,1	67	39,9
женский	83	49,4	18	10,7	101	60,1
Возраст						
0-2 года	40	23,8	14	8,4	54	32,2
2-4 года	34	20,2	12	7,1	46	27,3
4 года и старше	64	38,1	4	2,4	68	40,5
Генетический синдром						
WT1-ассоциированный	10	5,9	6	3,6	16	9,5
TRIM28	–	–	4	2,4	4	2,4
Беквита–Видемана	6	3,6	10	5,9	16	9,5
Другие	2	1,2	3	1,8	5	3
Не выявлен	33	19,6	6	3,6	39	23,2
Не проводилось МГИ	87	51,8	1	0,6	88	52,4
Отдаленные метастазы						
Да	35	20,8	6	3,6	41	24,4
Нет	103	61,3	24	14,3	127	75,6
Группа риска по гистологии						
Низкая	11	6,5	–	–	11	6,5
Промежуточная	109	64,9	24	14,3	133	79,2
Высокая	18	10,7	6	3,6	24	14,3
Локальная стадия						
1-я	70	41,6	19	11,3	89	52,9

2-я		24	14,3	3	1,8	27	16,1
3-я		44	26,2	8	4,8	52	31
Стадия							
I		58	34,5	—	—	58	34,5
II		20	11,9	—	—	20	11,9
III		25	14,9	—	—	25	14,9
IV		35	20,8	—	—	35	20,8
V	локализованная	—	—	24	14,3	30	17,9
V	метастатическая	—	—	6	3,6		
Объем опухоли, см ³							
<500		75	44,6	23	13,7	98	58,3
≥500		63	37,5	7	4,2	70	41,7
Терапия							
Инициальная терапия							
Предоперационная ХТ		119	70,8	30	17,9	149	88,7
Хирургическое лечение		19	11,3	—	—	19	11,3
Предоперационная ХТ (n=149)							
Винкристин/Актиномицин (AV-1)		77	49,4	—	—	83	49,4
Винкристин/Актиномицин (AV – 6 недель)		2	1,2	23	13,7	25	14,9
Винкристин/Актиноцимин/Доксорубицин (AVD)		40	20,8	6	3,6	41	24,4
Послеоперационная ХТ							
Не предусмотрена		3	1,8	—	—	3	1,8
Винкристин		10	5,9	—	—	10	5,9
Винкристин/Актиномицин (AV-1)		42	25	—	—	42	25
Винкристин/Актиномицин (AV-2)		25	14,9	17	10,1	42	25
Винкристин/Актиномицин/Доксорубицин (AVD)		36	21,4	10	6	46	27,4
Карбоплатин/Этопозид/Циклофосфан/Доксорубицин		18	10,7	3	1,8	21	12,5
Винкристин/Винкристин и Иринотекан/Циклофосфамид, Карбоплатин и Этопозид/Винкристин, Циклофосфамид и Доксорубицин/± Мелфалан		4	2,4	—	—	4	2,4
Лучевая терапия							
Да		46	27,4	4	2,4	50	29,8
Нет		92	54,7	26	15,5	118	70,2

Выживаемость и факторы прогноза у пациентов с унилатеральной и метастатической нефробластомой

Для оценки ОВ и БСВ у пациентов с НБ в анализ были включены 138/168 (82,1%) пациентов, из которых у 103/138 (74,6%) установлена унилатеральная НБ, относящаяся к стадиям I, II и III и у 35/138 (25,4%) – метастатическая стадия. Медиана времени наблюдения за больными составила 3,6 года (диапазон – 0,3-6,3 года).

Пятилетняя ОВ и БСВ у больных с унилатеральной НБ составили 98,1% и 74,8%, соответственно (Рисунок 1). В свою очередь у больных с метастатической стадией НБ показатели ОВ и БСВ составили 97,1% и 52,5%, соответственно (Рисунок 2).

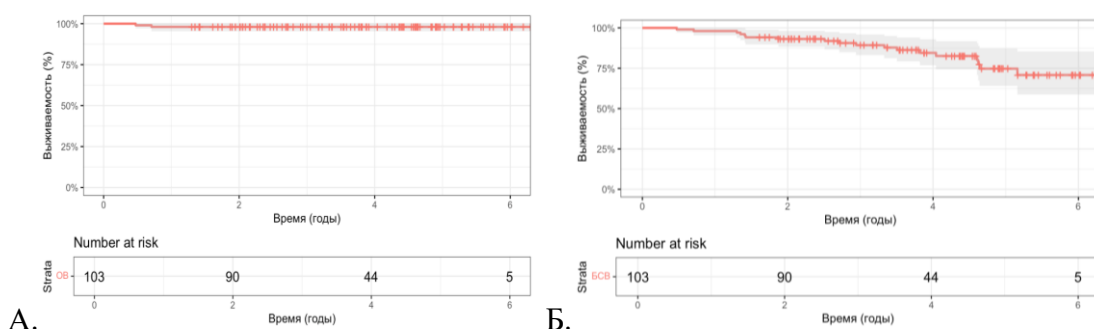


Рисунок 1 – График общей (А) и бесобытийной (Б) выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой

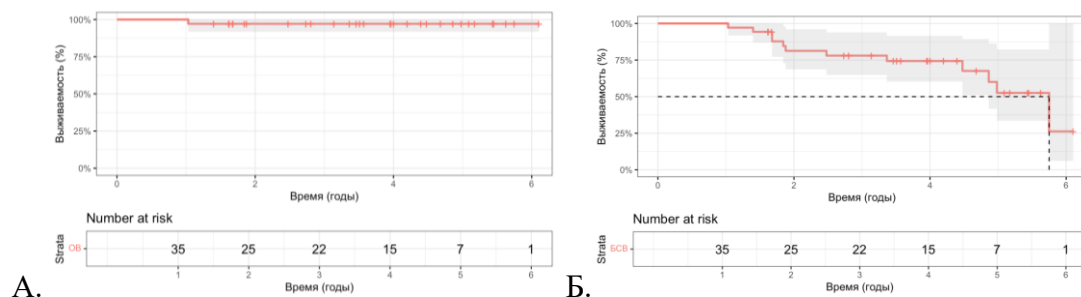


Рисунок 2 – График общей (А) и бесобытийной (Б) выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы

Для выявления прогностически значимых факторов, влияющих на БСВ, выполнен однофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса (Таблица 2).

Статистически значимыми прогностическими факторами, ассоциированными с БСВ, являлись: объём первичной опухоли $\geq 500 \text{ см}^3$ и локальная стадия заболевания (для пациентов с I, II, III стадиями).

Таблица 2 – Факторы, влияющие на бесобытийную выживаемость у пациентов с нефробластомой

Признак	Унилатеральная НБ (n=103)			Метастатическая НБ (n=35)		
	ОР	95%CI	p	ОР	95%CI	p
Пол (муж, жен)	1,14	0,45-2,9	0,78	0,78	0,21-2,94	0,7
Возрастная группа (группы 1-3)	1,05	0,39-2,82	0,37	3,1	0,39-24,63	0,33
Латеральность первичной опухоли (справа/слева)	1,01	0,39-2,65	0,98	1,91	0,6-6,07	0,26
Объем первичной опухоли $\geq$ или $< 500 \text{ см}^3$	0,34	0,13-0,91	0,024	0,79	0,25-2,52	0,7
Локальная стадия (1-3)	6,9	1,89-25,19	0,004	0,85	0,21-3,48	0,97
Группа риска (низкая, промежуточная, высокая)	0	0-Inf	0,4	1,34	0,35-5,19	0,63
увеличения числа копий 1q	0,37	0,13-1,07	0,056	—	—	—

При оценке 5-летней БСВ более низкие значения были выявлены у пациентов с унилатеральной НБ с объемом первичной опухоли $\geq 500 \text{ см}^3$ (n=41) по сравнению пациентами с объемом первичной опухоли $< 500 \text{ см}^3$ (n=62) – 59,6% против 85,9%, соответственно (ОР=0,34 (95% ДИ 0,13-0,91)) (Рисунок 3).

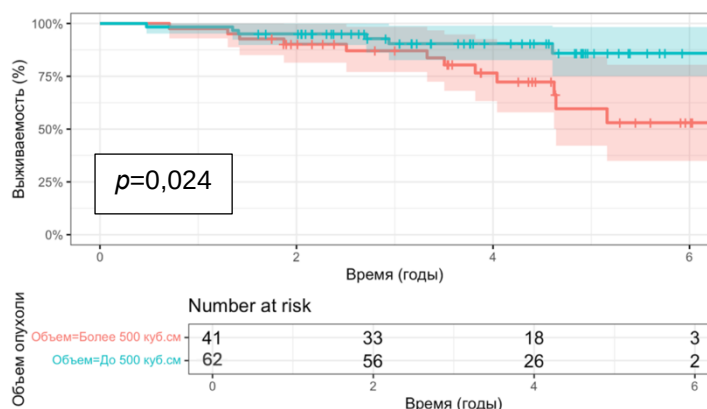


Рисунок 3 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от объема первичной опухоли (красная линия – объем первичной опухоли $> 500 \text{ см}^3$, голубая линия – объем первичной опухоли $< 500 \text{ см}^3$)

При оценке 5-летней БСВ самые низкие показатели были зарегистрированы у пациентов унилатеральной НБ с 3-й (n=25) локальной стадией – 51,4% против 69,4% и 93,6% у детей со 2-й (n=20) и 1-й (n=58) локальной стадиями, соответственно (p-value=0,004). ОР для пациентов с 3 локальной стадией составило 6,9 (95% ДИ 1,89-25,19), что указывает на повышение риска неблагоприятного события, однако широкий ДИ свидетельствует об ограниченной точности данной оценки (Рисунок 4).

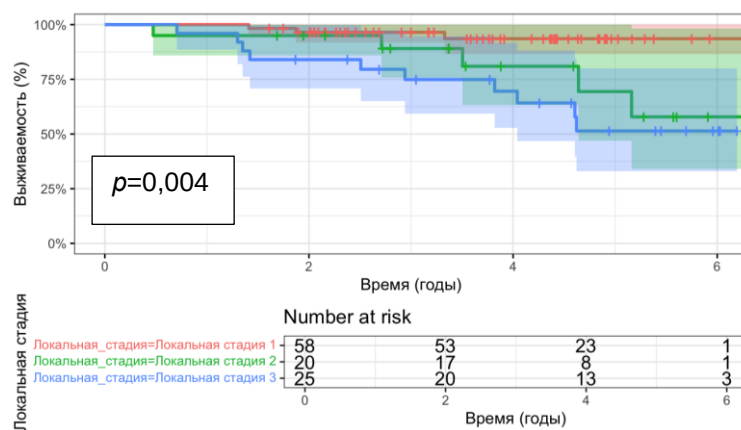


Рисунок 4 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от локальной стадии (красная линия – 1-я локальная стадия, зеленая линия – 2-я локальная стадия, синяя линия – 3-я локальная стадия)

Молекулярно-генетическая характеристика нефробластомы

Для оценки аномалий числа копий генов и хромосомных регионов (1p, 1q, *MYCN*, *WT1*, 16p, 16q, *TP53*) на основе исследования ДНК, выделенной из парафиновых блоков, методом MLPA, анализ был выполнен в 85/168 (50,6%) случаях. В 8/85 (9,4%) случаях результаты МГИ были неинформативны из-за неудовлетворительного качества материала и, как следствие, низкого качества выделения ДНК. В 1 наблюдении исследование выполнено на метастазе в легком в рецидиве заболевания, учитывая, что первичная опухоль относилась к группе низкого риска (тотально-некротизированный вариант). Таким образом, в окончательный анализ включены результаты 77 пациентов. Выявленные события представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Выявленные аномалии числа копий генов и хромосомных регионов на ткани опухоли методом MLPA

Признак	Стадия			Всего (n=77)	
	локализованная, абс. (n=47)	метастатическая, абс. (n=17)	БП, абс. (n=13)	выявлено, абс.	%
1p	4	5	2	11	14,3
1q	11	6	3	20	25,9
16q	4	4	2	10	12,9
17p	0	0	0	0	0
11p	3	1	2	6	7,8
16p	0	1	2	3	3,9
2p	3	2	0	5	6,5
2q	0	0	0	0	0
4q	2	0	0	2	2,6
Всего событий	27	19	11	57	

Из анализа оценки выживаемости были исключены комбинации, где число копий генов и хромосомных регионов насчитывалось менее 10 пациентов. Однако, принимая во внимание то, что увеличение числа копий 1q было выявлено в 11 (23,4%) из 47 случаев унилатеральной НБ и у 6 (35,3%) из 17 больных с метастатической НБ было принято решение оценить влияние этой генетической аномалии на БСВ в объединённой группе. Итого в анализ включены 17 пациентов с односторонней НБ, из которых 1 – с СПО и метастатической НБ.

При оценке 5-летней БСВ всей группы ($n=17$) с увеличением числа копий 1q независимо от стадии более низкие значения были выявлены у больных с увеличением числа копий 1q по сравнению с детьми без такового 25,4% против 64,3%, соответственно ($p=0,00076$) (Рисунок 5). ОР для пациентов без увеличения числа копий 1q по сравнению с больными с увеличением числа копий 1q составило 0,26; 95% ДИ 0,11-0,6. Статистически значимой связи между наличием увеличения числа копий 1q и гистологическим вариантом нефробластомы ($p=0,257$), а также возрастом пациентов ($p=0,1983$) не выявлено.

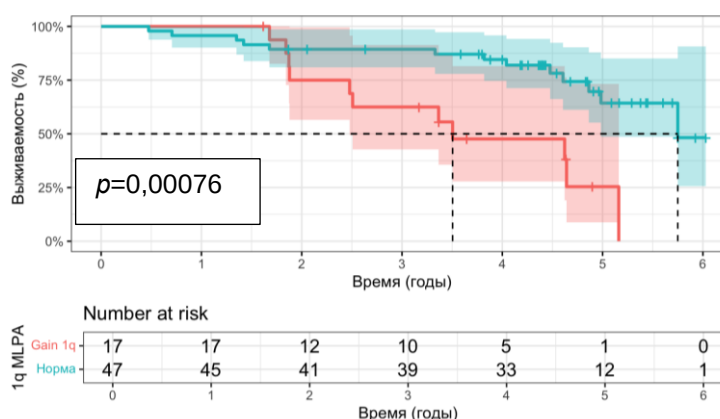


Рисунок 5 – Показатели бессобытийной выживаемости пациентов с односторонней нефробластомой с увеличением числа копий 1q (красная линия – с увеличением числа копий 1q, синяя линия – без увеличения числа копий 1q)

Полихимиотерапия у пациентов с унилатеральной и метастатической стадиями нефробластомы

На первом этапе предоперационную ПХТ получили 119/138 (86,2%) пациентов с НБ, из которых 87 (73,1%) больных с унилатеральной НБ и 32 (26,9%) пациента с метастатической НБ. Все они получали терапию в рамках рекомендаций протокола Umbrella SIOP RTSG 2016 на основании клинико-рентгенологических данных. ПХТ по схеме VA проведена 79/87 (90,8%) пациентам с унилатеральной НБ, из которых 77/79 (97,5%) получали ПХТ в течение 4 недель и 2/79 (2,5%) – в течение 6 недель, учитывая диагностированное СПО. И 8/87 (9,2%) больным ПХТ по схеме AVD проводилась в течение 6 недель, учитывая наличие тромбоза нижней полой

вены, в целях максимального его сокращения и уменьшения хирургических рисков. Тридцать два (100%) пациента с метастатической НБ получали ПХТ по схеме AVD в течение 6 недель.

Для выявления прогностической значимости ПХТ как фактора, влияющая на БСВ, выполнен однофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса (Таблица 4).

Таблица 4 – Факторы, влияющие на бесобытийную выживаемость у пациентов с нефробластомой

Признак	Унилатеральная НБ (n=103)			Метастатическая НБ (n=35)		
	ОР	95%CI	p	ОР	95%CI	p
Объем опухоли после ПХТ $\geq$ или $<500 \text{ см}^3$	0,38	0,12-1,2	0,086	0,19	0,03-1	0,032
Медианы сокращения первичной опухоли после пхт $\geq$ или $<$						
62% (унилатеральная НБ) и 71% (метастатическая НБ)	0,96	0,35-2,61	0,94	2,42	0,62-9,38	0,19

При оценке 5-летней БСВ более низкие значения были выявлены у пациентов с метастатической НБ и объемом опухоли после ПХТ $\geq 500 \text{ см}^3$ ($n=4$) по сравнению с больными с объемом опухоли после ПХТ $<500 \text{ см}^3$ ($n=28$) – 37,5% против 57,3%, соответственно. ОР для пациентов с объемом опухоли после ПХТ $<500 \text{ см}^3$ по сравнению с больными с объемом $\geq 500 \text{ см}^3$ составило 0,19 (95% ДИ 0,03-1)) (Рисунок 6). Следует учитывать ограниченный размер выборки пациентов с объемом опухоли после ПХТ $>500 \text{ см}^3$ ($n=4$), у двух из которых зафиксировано метастатическое прогрессирование основного заболевания в период наблюдения.

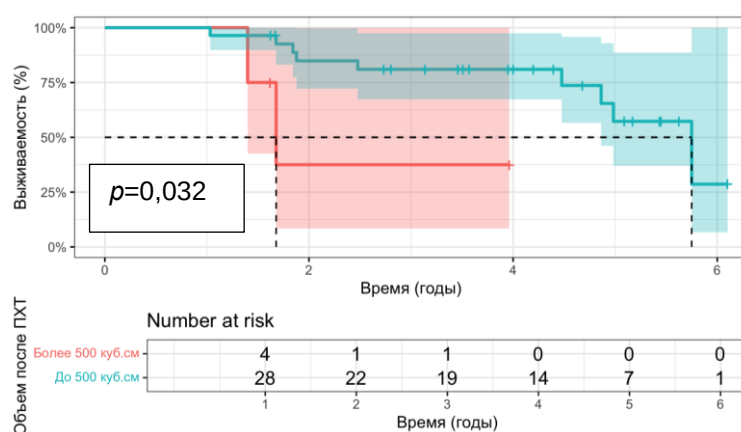


Рисунок 6 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от объема опухоли после химиотерапии $\geq$ и $<500 \text{ см}^3$ (красная линия – объем опухоли после химиотерапии $\geq 500 \text{ см}^3$, синяя линия – объем опухоли после химиотерапии $<500 \text{ см}^3$)

**Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов
с билатеральной нефробластомой. Прогностические факторы.**

В анализ включено 30/168 (17,9%) пациентов с БПП и гистологически подтвержденной НБ/нефробластоматозом. Общая характеристика пациентов с БПП представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Общая характеристика пациентов с билатеральным поражением почек

Параметр	Абс. значение	%
Пол		
Женский	18	60
Мужской	12	40
Возраст на момент постановки диагноза (месяцы) у пациентов с СПО	Медиана – 25 месяцев (разброс – 2,4-56,2 месяца)	
Возраст на момент постановки диагноза (месяцы) у пациентов без СПО	Медиана – 30 месяцев (разброс – 12,6-51,1 месяца)	
Распределение по возрастным группам, годы (n=30)		
0-2	14	46,7
2-4	12	40
4 и старше	4	13,3
Локальная стадия*		
1-я	18	60
2-я	3	10
3-я	9	30
Группа риска**		
Низкая	0	0
Промежуточная	21	70
Высокая	9	30
Стадия		
IV	6	20
V	24	80
Объем первичной опухоли до лечения		
Объем первичной опухоли до лечения справа, см ³	Медиана – 134 см ³ (разброс – 1,7-1173,6 см ³)	
Объем первичной опухоли до лечения слева, см ³	Медиана – 92 см ³ (разброс – 0,7-747,4 см ³)	
ХТ (первая линия), (n=30)		
VA, 6 недель	24	80
AVD, 6 недель	6	20
ХТ (вторая линия) для пациентов с локализованной стадией, n=24		
Да	12	50
Нет	12	50
Операция		
Двусторонняя нефронсберегающая	22	73,3

Односторонняя нефрэктомия + нефронсберегающая на контралатеральной почке	8	26,7
Объем операции		
R0	24	80
R1	6	20
СПО (исследовано, n=29)		
WT1	6	20,7
TRIM28	4	13,9
Спектр синдрома Беквита–Видемана	10	34,5
CDC73	1	3,4
BRCA2	1	3,4
REST	1	3,4
Не выявлено	6	20,7

Примечание – * – локальная стадия указана в соответствии с полученной пациентом терапией;
 ** – группа риска указана в соответствии с полученной пациентом терапией.

Среди 29 пациентов, у которых был доступен результат МГИ, у 23 (79,3%) были установлены СПО (Таблица 5).

Ввиду малочисленности группы пациентов без СПО и преобладания наследственных форм заболевания анализ ОБ и БСВ отдельно в подгруппах с/без СПО не проводился. 5-летняя ОБ и БСВ составили 93,3% и 81,8%, соответственно (Рисунок 7). Независимые прогностические факторы (возраст, пол, локальная стадия, группа риска) не выявлены.

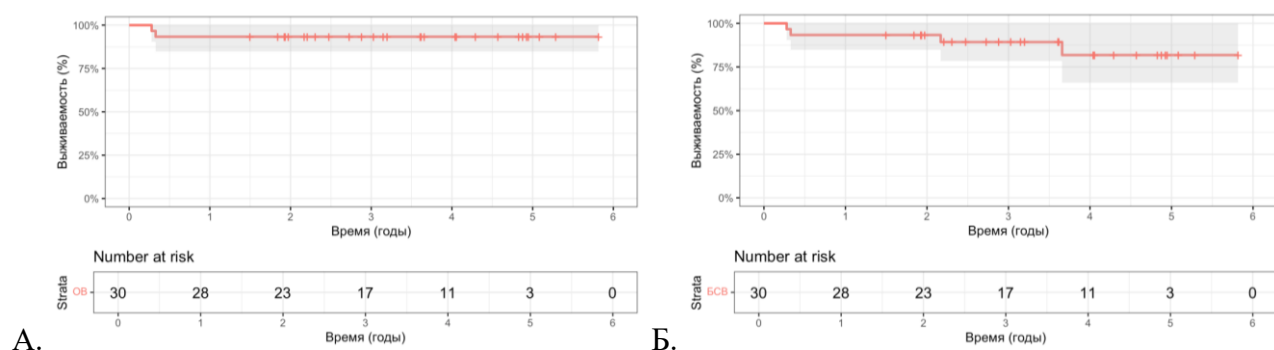


Рисунок 7 – Общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемости у пациентов с билатеральным поражением почек

Анализ герминальных и эпигенетических событий у пациентов с нефробластомой

В целях поиска герминальных событий 80/168 (47,6%) пациентам выполнено МГИ по образцам периферической крови на основе выделенной из лимфоцитов ДНК. Для исследования применяли методы NGS и MLPA. МГИ методом NGS выполнено 48/80 (60%) больным с односторонней НБ и 28/80 (35%) пациентам с БПП. MLPA проведена 4/80 (5%) пациентам,

из которых 3 были с односторонней НБ и клиническими проявлениями WAGR-синдрома и 1 – с БПП и клиническими проявлениями *WT1*-ассоциированного синдрома.

Дополнительно у больных с фенотипическими признаками синдрома Беквита–Видемана (n=16) выполнена MS-MLPA, исследование проводилось в 3 этапа. На первом этапе исследовано 16 пациентов, материалом для исследования послужила ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической крови. На втором этапе исследовано 14 больных, материалом для исследования послужила ДНК, выделенная из ткани опухоли. Двум пациентам с гистологическим вариантом тотально-некротизированной НБ исследование не проводилось. И на третьем этапе исследование выполнено 8 детям, материалом для исследования послужила ДНК, выделенная из ткани почки, свободной от опухоли, у 8 пациентов материал к моменту исследования не был доступен (Рисунок 8).

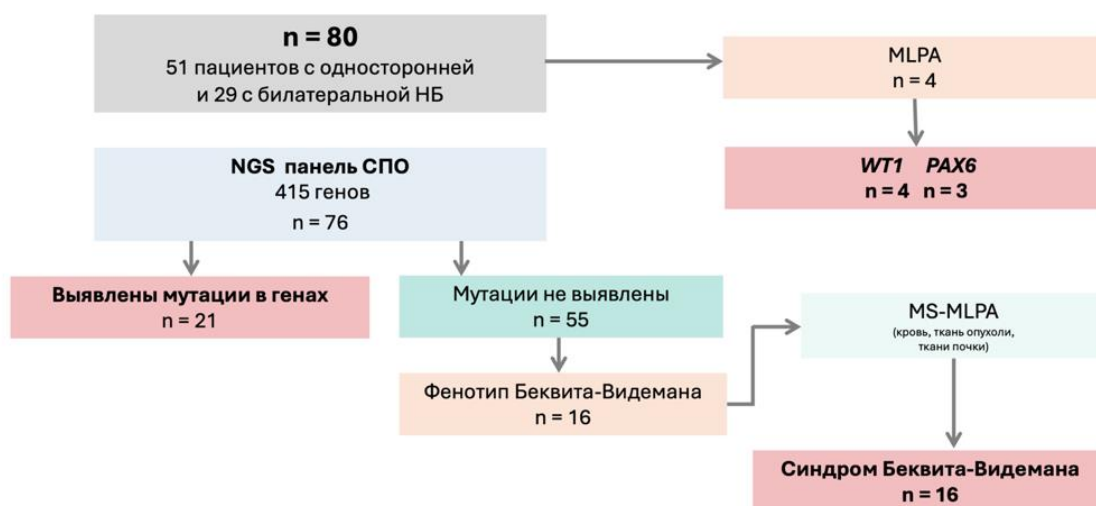


Рисунок 8 – Алгоритм диагностики синдрома предрасположенности у пациентов с нефробластомой

Генетические изменения выявлены у 25/80 (31,3%) пациентов с НБ, из которых при обследовании методом NGS у 21/76 (27,6%) были выявлены 23 гетерозиготных точечных мутаций в 7 различных генах: *WT1* (n=12), *TRIM28* (n=4), *REST* (n=2), *BRCA2* (n=2), *PIK3CD* (n=1), *CDC73* (n=1), *CHEK2* (n=1). У 2 детей точечные мутации обнаружены одновременно в 2 генах: *WT1* и *BRCA2*, *TRIM28* и *CHEK2*. При обследовании методом MLPA в 4 случаях выявили крупные делеции хромосомного региона 11p13, затрагивающие гены *WT1* и *PAX6* (n=3). Методом MS-MLPA эпигенетические изменения (метилирование ДНК), характерные для синдрома Беквита–Видемана, выявлены у 15 пациентов и 1 больному диагноз установлен клинически.

Таким образом, число пациентов с наличием мутаций в генах и эпигенетическими изменениями (метилирование ДНК), характерными для синдрома Беквита–Видемана, составило 41, что составляет 24,4% всех больных, включенных в анализ.

Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ у пациентов с СПО составила 19 месяцев (диапазон – 12,4-111,9 месяца) против 45 месяцев (диапазон – 1-192,2 месяца) у пациентов с НБ без СПО ($p<0,001$).

Медиана времени наблюдения за пациентами с НБ и СПО составила 3,5 года (диапазон – 0,3-5,7 года). За время наблюдения у 6 (14,6%) больных зарегистрированы следующие события: 4 смерти и у 2 детей зафиксирован локальный рецидив основного заболевания.

Пятилетняя ОВ и БСВ для пациентов с НБ и СПО составили 92,7% и 82,8%, соответственно (Рисунок 9). Важно отметить, что при оценке 5-летней БСВ у пациентов с НБ с и без СПО лучшие показатели наблюдались у пациентов с СПО – 82,8% против 67,9% у больных без СПО (Рисунок 10). Однако, статистически значимых различий при проведении log-rank теста ($p\text{-value}=0,88$) получено не было (OR=0,94 (95% ДИ 0,41-2,16)).

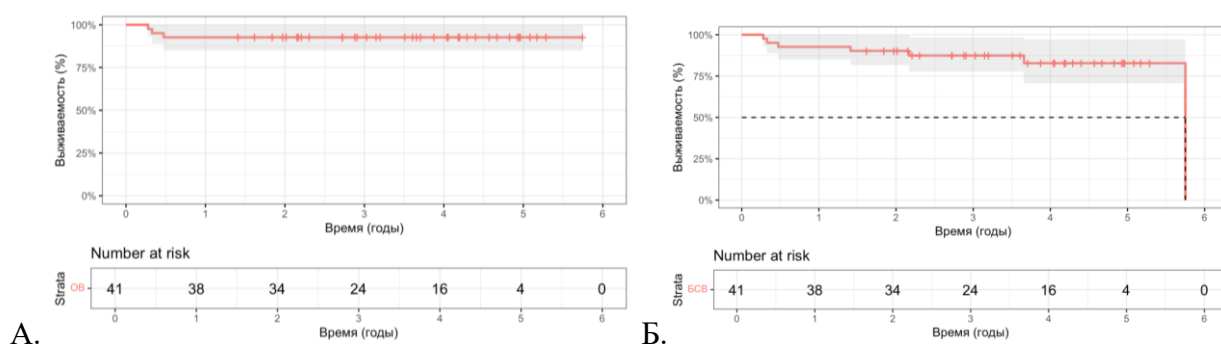


Рисунок 9 – Общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемость пациентов с нефробластомой и синдромом предрасположенности к опухолевым заболеваниям

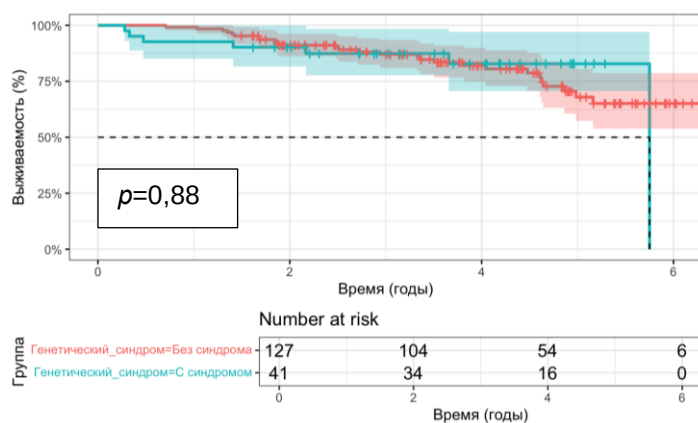


Рисунок 10 – Бессобытийная выживаемость пациентов с нефробластомой с и без синдрома предрасположенности к опухолевым заболеваниям (красная линия – без герминальных и эпигенетических событий, синяя линия – с герминальными и эпигенетическими событиями)

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с НБ выявлены статистически значимые прогностические факторы, влияющие на БСВ: объем первичной опухоли ≥ 500 см³ (ОР=0,34; 95% ДИ 0,13-0,91; $p=0,024$) и локальная стадия заболевания (ОР=4,34; 95% ДИ 1,03-18,23; $p=0,004$) у пациентов с унилатеральной НБ, объем первичной опухоли после неoadъювантной ПХТ ≥ 500 см³ у пациентов с метастатической НБ (ОР=0,19; 95% ДИ 0,03-1,00; $p=0,032$), а также увеличение числа копий 1q у пациентов с односторонней НБ (ОР=0,26; 95% ДИ 0,11-0,6; $p=0,00076$).

2. Медиана возраста пациентов с НБ и СПО составила 19 месяцев, что статистически значимо ниже, чем в группе без СПО – 45 месяцев ($p<0,001$). В подгруппе пациентов с БПП и СПО медиана возраста также ниже – 25 месяцев против 30 месяцев в группе без СПО. У пациентов с СПО реже диагностировалась IV стадия заболевания (21,9% против 25,4%), однако чаще наблюдалось БПП (58,3%). Выявлена статистически значимая корреляция гистологического варианта НБ с типом СПО ($p<0,001$): мутации *WT1* ассоциированы со стромальным вариантом, а мутации *TRIM28* – с эпителиальным. Объем первичной опухоли не различался и составил 334,9 см³. У пациентов с односторонней НБ без СПО ($n=16$) чаще выявлялось увеличение числа копий 1q, чем у пациентов с СПО ($n=4$).

3. Показатели 5-летней ОВ и БСВ у пациентов с НБ и СПО составили 92,7% и 82,8% соответственно. При сравнении с группой без СПО не выявлено статистически значимых различий в 5-летней БСВ, однако отмечается тенденция к более благоприятному течению заболевания в группе с СПО (82,8% против 67,9%; $p=0,88$).

4. В анализируемой когорте пациентов СПО выявлены у 24,4% ($n=41$). Частота СПО выше в группе с БПП ($n=23$; 79,3%). В структуре выявленных генетических нарушений преобладали мутации в гене *WT1* и синдром Беквита-Видемана – по 9,5% случаев соответственно. Мутации гена *TRIM28* идентифицированы у 5% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексное использование методов визуализации (УЗИ, КТ/МРТ) является обязательным компонентом обследования пациентов с НБ. Данные методы позволяют детально оценить распространённость опухолевого процесса, а также использовать полученные данные для динамического мониторинга заболевания и объективной оценки эффективности проводимой противоопухолевой терапии. Пациентам с установленным СПО или при наличии клинических подозрений на СПО, в рамках программы динамического наблюдения, необходимо регулярно выполнять УЗИ органов брюшной полости и почек с интервалом один раз в три месяца до достижения возраста 8 лет. Эта стратегия направлена на своевременное выявление НБ и других потенциальных ЗНО.

2. Диагностика нефробластомы в обязательном порядке включает морфологическое исследование и должно выполняться в референс-центрах, специализирующихся в области детской онкологии. Протокол гистологического исследования должен содержать информацию о гистологическом варианте опухоли, локальной стадии (с учетом критериев SIOP) и статусе краев резекции, что имеет определяющее значение для выбора дальнейшей терапии и оценки прогноза.

3. Всем пациентам с НБ показано медико-генетическое консультирование и молекулярно-генетическое исследование (NGS, MLPA, анализ метилирования – по показаниям) для установления или исключения СПО. При подтверждении наследственного синдрома рекомендуется обследование членов семьи первой степени родства, а также разработка персонализированной программы динамического наблюдения с учетом повышенного риска развития вторых злокачественных новообразований.

4. Пациентам с НБ, имеющим изолированную гемигипертрофию, избыточный рост или неполный фенотип, характерный для синдрома Беквита-Видемана, показано молекулярно-генетическое исследование методом MS-MLPA. Для анализа рекомендуется использовать ДНК, выделенную из лимфоцитов периферической крови, опухолевой ткани, а также из интактной ткани почки и/или мочеточника.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

НБ характеризуется гетерогенностью клинического течения и молекулярно-генетического профиля. Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- определение аномалий числа копий генов и хромосомных регионов (1p, 1q, *MYCN*, *WT1*, 16p, 16q, *TP53*) на основе исследования ДНК, выделенной из парафиновых блоков, «живой» опухоли методом MLPA, что позволит более точно оценить прогностическое значение этих факторов на более крупных когортах;
- диагностика герминальных и эпигенетических событий у пациентов с НБ для уточнения спектра фенотипических проявлений, оценки прогностической значимости мутаций/эпигенетических событий на более крупных когортах и разработки оптимальной тактики ведения пациентов с СПО.

**СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Клинико-генетические особенности пациентов с нефробластомой, ассоциированной с мутацией гена *REST* / **Г.Б. Сагоян**, В.В. Семенова, Т.В. Наседкина, А.М. Митрофанова, А.М. Сулейманова, М.В. Рубанская, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2026. – Т. 13. – № 1. – С. 45-51.
2. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические характеристики у пациентов с билатеральным поражением почек / **Г.Б. Сагоян**, А.М. Митрофанова, А.М. Сулейманова, В.В. Семенова, М.В. Рубанская, Н.В. Гегелия, П.А. Керимов, С.Р. Варфоломеева // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2026. – Т. 25. – № 1. – С. 114-130.