

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Сагоян Гарик Барисович

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна

Москва – 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 6 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 14 |
| 1.1 Эпидемиология нефробластомы..... | 14 |
| 1.2 Генетические факторы, предрасполагающие к развитию нефробластомы | 14 |
| 1.2.1 Терапия пациентов с синдромом предрасположенности к опухолевым заболеваниям | 26 |
| 1.3 Прогностические факторы у пациентов с нефробластомой | 28 |
| 1.3.1 Возраст | 29 |
| 1.3.2 Пол и раса | 31 |
| 1.3.3 Стадия заболевания..... | 31 |
| 1.3.4 Гистологическая классификация и группы риска..... | 36 |
| 1.3.5 Объем опухоли..... | 40 |
| 1.3.6 Молекулярно-генетические факторы прогноза..... | 40 |
| 1.3.7 Терапия нефробластомы как прогностический фактор | 44 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 48 |
| 2.1 Критерии отбора пациентов..... | 48 |
| 2.1.1 Характеристика пациентов..... | 49 |
| 2.1.2 Критерии включения..... | 49 |
| 2.1.3 Критерии исключения | 50 |
| 2.2 Клиническое обследование пациентов, включенных в исследование..... | 50 |
| 2.2.1 Методы диагностики и обследования..... | 51 |
| 2.2.2 Гистологическое исследование..... | 51 |
| 2.2.3 Молекулярно-генетическое исследование..... | 52 |
| 2.3 Терапия пациентов с нефробластомой | 54 |
| 2.3.1 Общие положения | 54 |
| 2.4 Критерии ответа на терапию | 55 |
| 2.4.1 Общие параметры | 55 |
| 2.4.2 Характеристика неблагоприятных событий | 56 |

| | |
|---|----|
| 2.5 Статистическая обработка данных..... | 57 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 58 |
| 3.1. Отбор пациентов в исследование | 58 |
| 3.2 Клиническая характеристика пациентов с нефробластомой..... | 59 |
| 3.2.1 Клиническая презентация заболевания у пациентов с унилатеральной и метастатической нефробластомой..... | 61 |
| 3.3 Прогностические факторы | 63 |
| 3.3.1 Анализ общей и бессобытийной выживаемости у пациентов с унилатеральной и метастатической нефробластомой..... | 63 |
| 3.3.2 Прогностическое значение демографических характеристик | 66 |
| 3.3.2.1 Анализ бессобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от пола | 66 |
| 3.3.2.2 Анализ бессобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от пола | 67 |
| 3.3.3 Анализ бессобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от возраста..... | 68 |
| 3.3.4 Анализ бессобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от возраста | 69 |
| 3.3.5 Прогностическое значение латеральности первичной опухоли у пациентов с унилатеральной нефробластомой..... | 71 |
| 3.3.6 Прогностическое значение латеральности первичной опухоли у пациентов с метастатической нефробластомой..... | 72 |
| 3.3.7 Прогностическое значение объема первичной опухоли у пациентов с унилатеральной нефробластомой..... | 73 |
| 3.3.8 Прогностическое значение объема первичной опухоли у пациентов с метастатической нефробластомой..... | 75 |
| 3.3.9 Прогностическое значение локальной стадии заболевания у пациентов с унилатеральной нефробластомой..... | 77 |

| | |
|---|-----|
| 3.3.10 Прогностическое значение локальной стадии заболевания у пациентов с метастатической нефробластомой..... | 79 |
| 3.3.11 Прогностическое значение группы риска у пациентов с унилатеральной нефробластомой..... | 80 |
| 3.3.12 Прогностическое значение группы риска у пациентов с метастатической нефробластомой | 82 |
| 3.4 Полихимиотерапия у пациентов с унилатеральной и метастатической стадиями нефробластомы..... | 83 |
| 3.4.1 Анализ прогностического значения факторов терапии на выживаемость пациентов с унилатеральной нефробластомой ... | 84 |
| 3.4.2 Анализ прогностического значения факторов терапии на выживаемость пациентов с метастатической нефробластомой..... | 89 |
| 3.5 Хирургический этап терапии пациентов с нефробластомой..... | 91 |
| 3.5.1 Хирургический этап терапии пациентов с нефробластомой, получивших хирургическое вмешательство на первом этапе | 93 |
| 3.6 Лучевая терапия | 95 |
| 3.7 Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с билатеральной нефробластомой. Прогностические факторы | 98 |
| 3.8 Молекулярно-генетическая характеристика нефробластомы..... | 116 |
| 3.8.1 Анализ соматических событий у пациентов с унилатеральной нефробластомой..... | 118 |
| 3.8.2 Анализ соматических событий у пациентов с метастатической стадией нефробластомы | 120 |
| 3.8.3 Анализ соматических событий у пациентов с нефробластомой, ассоциированной с синдромами предрасположенности к опухолевым заболеваниям и/или билатеральным поражением почек..... | 121 |
| 3.8.4 Прогностическое значение увеличения числа копий 1q у пациентов с нефробластомой | 124 |

| | |
|---|-----|
| 3.9 Анализ герминальных и эпигенетических событий у пациентов с нефробластомой | 128 |
| 3.9.1 Анализ пациентов с нефробластомой и <i>WT1</i> -ассоциированным синдромом | 132 |
| 3.9.2 Анализ пациентов с нефробластомой и мутацией гена <i>TRIM28</i> | 137 |
| 3.9.3 Анализ пациентов с нефробластомой и синдромом Беквита–Видемана | 139 |
| 3.9.4 Анализ пациентов с нефробластомой с другими мутациями генов..... | 145 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 148 |
| ВЫВОДЫ | 155 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 157 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 158 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 160 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ | 175 |
| Приложение А. СПИСОК ИССЛЕДОВАННЫХ ГЕНОВ | 175 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Нефробластома (опухоль Вильмса, НБ) – солидная эмбриональная злокачественная опухоль, состоящая из производных нефрогенной ткани на разной стадии дифференцировки [33, 104, 132]. Риск-адаптированный терапевтический подход продемонстрировал высокие показатели общей выживаемости (ОВ), достигающие 90% [8, 84]. 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 [39, 94, 109]. 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 ≥ 500 мл, гистологический тип НБ и качественное и количественное удаление лимфатических узлов (ЛУ) [109].

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) [10, 39, 61]. Согласно данным D.V. 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 [9]. У пациентов с нормальным числом копий 1q среди всех стадий 8-летняя БСВ составляет 77% и 90% – для пациентов с НБ без 1q gain [10].

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 [31, 64, 85, 115, 127, 128, 132]. 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

Целью исследования является изучение 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, ЛОН 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 (метилование ДНК) событий у пациентов с НБ.

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 частота встречаемости СПО в анализируемой группе пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате комплексного анализа клиничко-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 неoadьювантной 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.

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» Минздрава России.

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

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.

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 неoadьювантной 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Прогностическое значение клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов при нефробластоме у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки), направлению исследований п.2 «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».

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, основанными на протоколе Umbrella SIOP-RTSG 2016, 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.

Основные результаты работы, составившие содержание диссертации, доложены и обсуждены 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 имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России «16» апреля 2026 г. (г. Москва).

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

Соскатель, Сагоян Гарик Барисович, – автор 49 публикаций. Результаты диссертационного исследования опубликованы в 2 научных статьях в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК

при Минобрнауки России, для опубликования основных результатов исследований. В 2022 г. в национальном руководстве: Противоопухолевая лекарственная терапия (под редакцией профессора Горбуновой В.А., д.м.н. Стениной М.Б.) опубликован раздел «Нефробластома» в главе 10 «Злокачественные опухоли у детей» (ISBN 978-5-9704-6897-5).

Структура и объем диссертации

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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология нефробластомы

НБ – наиболее частое первичное злокачественное новообразование (ЗНО) почек у детей, на долю которого приходится 90% всех случаев ЗНО почек. НБ составляет 5-7% всех ЗНО детского возраста [1, 56, 132]. До 75% детей заболевают НБ в возрасте от 1 до 5 лет, чаще в возрасте 3 лет [33, 104, 132]. Распространённость составляет примерно 0,7-0,8 случая на 100 тыс. человек [33]. В 5-13% наблюдений встречается билатеральная НБ, до 10% НБ имеют мультифокальное распространение [2, 4, 56, 132]. При унилатеральной НБ средний возраст постановки диагноза составляет 35 месяцев для мальчиков и 42 месяца для девочек [104, 132]. При билатеральной НБ средний возраст постановки диагноза – 23 месяца для мальчиков и 28,5 месяца для девочек [104, 132].

1.2 Генетические факторы, предрасполагающие к развитию нефробластомы

Точной этиологии развития НБ не определено. Примерно 10-15% всех её случаев связаны с нарушением функции гена-супрессора опухолей *WT1* (белок опухоли Вильмса), который впервые был идентифицирован в 1990 г. [50, 59]. Ген *WT1* расположен на хромосоме 11p13 и осуществляет регуляцию транскрипции, контроль экспрессии генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке, апоптозе, а также может активировать или подавлять транскрипцию своих генов-мишеней. Его рассматривают как «переключатель» развития мезенхимальных стволовых клеток (экспрессирующих *WT1*) в эпителиальные клетки нефронов. Мутации в нём вызывают дефекты развития мочеполовой системы (поликистоз почек, подковообразная почка, гипоспадия, мегауретер), которые в некоторых случаях сопровождаются возникновением НБ в детском возрасте [5, 43].

При проведении МГИ у пациентов с НБ выявлены повторяющиеся мутации во многих генах, включая *CTNNB1*, *WTX*, *DROSHA*, *DICER1*, *DGCR8*, *SIX1*, *SIX2*, *MYCN*, *CREBBP*, *MLLT1*, *BRD7*, *HDAC4* и *TP53* [115]. Примерно в 20% случаев у пациентов с НБ выявляются мутации в генах *CTNNB1* и *AMER1* [68, 133]. В 15% наблюдений – *DROSHA*, *DGCR8*, *DICER1*, *TARBP2* и *SIX1/2* [93, 133]. Следует отметить, что большинство генов, вовлеченных в развитие НБ, также участвуют в нормальном развитии почек. Например, гены *CREBBP*, *MYCN*, *SIX1* и *SIX2* относятся к семейству транскрипционных факторов и играют важную роль в процессе раннего развития почек, так же как *MLLT1*, *BRD7* и *HDAC4*, которые участвуют в регуляции транскрипции и экспрессии соответствующего гена [69, 93, 115, 133].

До 20-33% всех НБ и до 74% билатеральных поражений ассоциированы с СПО, пороками развития и эпигенетическими мутациями [31, 64, 85, 115, 127, 128, 132]. В 17% случаев у пациентов, страдающих НБ, диагностируются врождённые пороки развития, среди которых наиболее часто выявляют аномалии опорно-двигательного аппарата (косолапость, удвоение рёбер, врождённый вывих бедра), мочевой системы (подковообразная почка, поликистоз почек), крипторхизм, гипоспадия, аниридия [64].

НБ – единственное ЗНО детского возраста, при котором встречается предопухоловое состояние. Нефробластоматоз характеризуется персистенцией в почках множественных нефрогенных эмбриональных остатков, сохраняющихся у плода после 36-й недели гестации, неспособных созреть в нормальную почечную паренхиму и рассматривающийся как предопухоловое состояние, поскольку ассоциирован с повышенным риском развития НБ [13, 71]. Нефрогенные остатки имеют способность к быстрому росту и потенциально подвержены злокачественной трансформации [131]. В 40% наблюдений односторонней НБ и более чем в 90% случаев билатеральной НБ выявляется персистировавшая нефрогенная бластема. Наличие нефрогенных остатков часто ассоциируется с синдромом Беквита–Видемана, гемигипертрофией и аниридией, в этих случаях велик риск развития НБ [71, 131].

Большинство случаев НБ рассматриваются как спорадические, однако показана возможность развития опухоли у лиц, имеющих СПО и эпигенетические изменения, возникающие на ранних стадиях эмбриогенеза [53].

В 2016 г. M.C. Jongmans et al. определили показания к направлению на консультацию врача-клинического генетика детей и подростков со всеми формами ЗНО (Таблица 1). В случае, если пациент удовлетворяет одному и более критериям, приведенным в таблице 1, рекомендуется консультация клинического генетика [92].

Таблица 1 – Показания к генетическому консультированию детей со злокачественными новообразованиями [92]

1. Семейный анамнез ребенка со ЗНО:

- ≥ 2 случаев ЗНО в детском возрасте (в возрасте ≤ 18 лет);
- опухоль у родственника первой степени родства (родители или сиблинг) в возрасте < 45 лет;
- опухоли у ≥ 2 родственников второй степени родства по одной линии в возрасте < 45 лет;
- родители ребенка с опухолью являются родственниками, т. е. единокровны

2. Лица, имеющие одно из перечисленных ниже новообразований в детском возрасте

Адренкортикальная карцинома, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, ганглиоцитома мозжечка, карцинома сосудистого сплетения, опухоль эндолимфатического мешка, гемангиобластома, гепатобластома, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз с низкой гиподиплоидностью, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластома, глиома зрительного нерва, опухоль яичника из клеток Сертоли–Лейдига, плевропульмональная бластома, гипофизарная бластома, пинеобластома, ретинобластома, шваннома, субэпендимарная гигантоклеточная опухоль

или

опухоли характерные для взрослых, т. е. колоректальный рак, рак яичников, базальноклеточная карцинома и т. д.

| | |
|---|--|
| 3. Ребенок с двумя ЗНО, одно из которых развилось в возрасте <18 лет (за исключением вторых опухолей, развившихся во временные рамки и/или с поражением тканей и органов, соответствующих ранее перенесенной противоопухолевой терапии) | |
| 4. Дети с опухолями и врожденными аномалиями или другими специфическими симптомами | |
| Признак | Обращать внимание на: |
| Врожденные аномалии | Внутренние органы, кости, расщелину рта, зубы, глаза, уши, головной мозг, мочеполовые аномалии и т. д. |
| Лицевые дисморфизмы | |
| Задержка умственного развития | |
| Нарушения роста | Рост, окружность головы, вес при рождении, асимметричный рост |
| Аномалии кожи | Нарушения пигментации – более 2 пятен «кофе с молоком», сосудистые кожные изменения, гиперчувствительность к солнечным лучам, множественные доброкачественные опухоли кожи |
| Гематологические нарушения | Панцитопения, анемия, тромбоцитопения, нейтропения |
| Иммунодефицит | |
| 5. Дети с выраженной токсичностью на проводимую терапию | |

В свою очередь, к клиническим критериям наследственного характера развития НБ относят [60, 128]:

1. Билатеральная НБ.
2. Унилатеральная НБ с мультифокальным поражением.
3. Ранний возраст клинической манифестации НБ (до 2 лет).
4. Множественные нефрогенные остатки (как односторонние, так и двусторонние).
5. Фенотипические особенности, указывающие на синдром предрасположенности к опухолевым заболеваниям (Таблица 2).
6. Семейный анамнез.

Таблица 2 – Критерии для пациентов с нефробластомой, указывающие на синдром предрасположенности к опухолевым заболеваниям [60]

| Критерий | Признак |
|--|--|
| 1. Анамнез | <ul style="list-style-type: none"> – непосредственно пациента – семейный |
| 2. Клинические особенности/проявления | Аниридия |
| | Пороки развития сердечно-сосудистой системы |
| | Ушные ямки/складки |
| | Лицевые дисморфизмы |
| | Генитальные (внутренние или внешние) аномалии |
| | Гемигипертрофия |
| | Задержка умственного развития |
| | Макроцефалия |
| | Макроглоссия |
| | Макросомия |
| | Микроцефалия |
| | Органомегалия |
| | Скелетные аномалии |
| 3. Сопутствующая патология | Эндокринопатии |
| | Почечная недостаточность |
| | Почечная дисплазия |
| | Нефропатия |

Для пациентов с билатеральным опухолевым поражением почек разработан дополнительный алгоритм диагностики синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям, предполагающий, что все пациенты с билатеральным опухолевым поражением почек направляются на медико-генетическое консультирование (Рисунок 1) [127].

Внедрение МГИ позволило гораздо лучше охарактеризовать генетические события, способствующие развитию НБ. В настоящее время выделяют 3 группы риска по развитию НБ (Таблица 3) [115].



Рисунок 1 – Алгоритм диагностики синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям у пациентов с нефробластомой [127]

Таблица 3 – Синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям, связанные с повышенным риском развития нефробластомы

| Синдром | Ген | Локус | Клинические проявления | Риск развития НБ,% | Источник литературы |
|---|---|-------|---|--------------------|---------------------|
| Высокий риск (>20%) | | | | | |
| WAGR (<i>WT1</i> -ассоциированный синдром) | Делеции <i>WT1</i> и <i>PAX6</i> | 11p13 | НБ, аниридия, аномалии строения мочеполовой системы, умственная отсталость | 50 | 129 |
| Дениса–Драша (ДДС) (<i>WT1</i> -ассоциированный синдром) | <i>WT1</i> миссенс-мутация | 11p13 | Раннее начало нефротического синдрома, мужской псевдогермафро-дитизм, дисгенезия гонад | 75 | 67 |
| Перлмана | Двуаллельные инактивирующие варианты в <i>DIS3L2</i> | 2q37 | Пренатальный избыточный рост, лицевой дисморфизм, задержка развития, крипторхизм, почечная дисплазия | 64 | 66 |
| Анемия Фанкони | Биаллельные мутации <i>BRCA2/FANCD1</i> . Болезнь нестабильности генома | 13q12 | Низкий рост, дефекты лучевых костей, недостаточность костного мозга, важно отметить неоднородность клинической картины (треть детей с анемией Фанкони имеют нормальный вид) | 20-40 | 14, 15 |

| | | | | | |
|--|--|--------|--|------------------|----|
| Синдром мозаичной перемежающейся анеуплоидии 1 | Двуаллельные мутации <i>BUB1B</i> или <i>TRIP13</i> . Болезнь нестабильности генома | 15q15 | Микроцефалия, умственная отсталость, катаракта, пороки сердца | >70 | 18 |
| Средний риск (5-20%) | | | | | |
| Фрайзер | Точковая мутация, изменяющая донорный сайт сплайсинга интрона 9-го гена <i>WT1</i> | 11p13 | Женский фенотип при кариотипе 46XY, очаговый сегментарный гломерулосклероз, гонады в виде тяжей и высокий риск развития гонадобластомы | Единичные случаи | 62 |
| Беквита–Видемана | <i>IGF2, H19</i> | 11p15 | Синдром чрезмерного роста. Органомегалия, большой вес при рождении, макроглоссия, омфалоцеле, гемигипертрофия, ушные ямки и складки, неонатальная гипогликемия | 0,2-24 | 36 |
| Симпсона–Голаби–Бемеля | Мутация/ делеция гена <i>GPC3</i> | Xq26.2 | Синдром чрезмерного роста. Пренатальное и постнатальное избыточное разрастание, висцеральные и скелетные аномалии, врожденные пороки сердца, различная степень психомоторных нарушений | 3 | 80 |

| <i>Низкий риск (<5%)</i> | | | | | |
|------------------------------------|---|-----------|---|----|----|
| Блума | Биаллельные мутации гена <i>BLM</i> . Болезнь нестабильности генома | 15q26 | Пре- и постнатальная задержка роста, чувствительность к солнечному свету, наличие телеангиэктатической эритемы лица, повышенная восприимчивость к инфекциям | 3 | 47 |
| <i>DICER1</i> | <i>DICER1</i> | 14q32 | Плевропульмональная бластома, кисты легких, рак щитовидной железы, опухоли яичников и кистозная нефрома, медулло-эпителиома цилиарного тела, пинеобластома | <1 | 30 |
| Ли–Фраумени | <i>TP53</i> | 17p13 | Семейная предрасположенность к раку | <1 | 95 |
| Изолированная гемигипертрофия | <i>H19, KCNQ1OT1</i> | 11p15 | Односторонняя асимметрия тела и конечностей по объему и длине | <1 | 27 |
| Гиперпаратиреоз с опухолью челюсти | Гетерозиготная мутация гена <i>HRPT2</i> | 1q25-q31 | Фиброзно-костные поражения челюсти, опухоли паращитовидных желез | <1 | 37 |
| Нанизм Mulibrey | Биаллельные мутации гена <i>TRIM37</i> | 17q22-q23 | Отставание в росте, кардиомиопатии, характерные черты лица, предрасположенность к развитию нарушений обмена веществ (сахарный диабет II типа) | <1 | 97 |

Продолжение таблицы 3

| | | | | | |
|---|--|--------------|---|-----|------------|
| Трисомия 18 (синдром Эдвардса) | Полная трисомия 18 (95%); мозаичная трисомия 18 (5%) | 18q11.2–q23 | Врожденные пороки сердца; дисморфические черты лица | <1 | 41 |
| Трисомия 13 (синдром Патау) | Полная трисомия 13 (80%), частичная трисомия 13 (15%) и мозаичная трисомия 13 (5%) | | Задержка в развитии, глубокая умственная отсталость, микрофтальмия, заячья губа, расщелина неба, крипторхизм и полидактилия | <1 | 130 |
| Синдром избыточного роста, связанный с мутацией <i>PIK3CA</i> | Активирующая мутация <i>PIK3CA</i> | Соматическая | Диспропорциональные разрастания, липомы, сосудистые мальформации | 1-2 | 83 |
| <i>TRIM28</i> -ассоциированная НБ | <i>TRIM28</i> | 19q13.43 | Эпителиальный тип НБ, семейная форма | 2 | 53, 70 |
| <i>REST</i> -ассоциированная НБ | <i>REST</i> | 4q12 | Фиброматоз десен, семейная форма | 2 | 19, 53, 70 |
| <i>CTR9</i> -ассоциированная НБ | <i>CTR9</i> | 11p15.4 | Семейная форма | 1 | 52 |

Наиболее часто НБ отмечается при наличии одного из редких генетических синдромов:

- Перлмана – редкий аутосомно-рецессивный синдром, который характеризуется чрезмерным ростом плода, макроцефалией, неонатальной макросомией, висцеромегалией, дисморфными чертами лица (V-образная верхняя губа, выпуклый лоб, глубоко посаженные глаза, широкая/плоская переносица и низко расположенные уши). Синдром Перлмана вызывается мутациями в гене *DIS3L2*, расположенном в локусе 2q37 и связан с высокими смертностью и риском развития НБ [17, 66];

- Беквита–Видемана – редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное нарушением баланса экспрессии импринтированных генов в регионе p15 хромосомы 11. Среди генов, расположенных в этом регионе, находятся кодирующие белки гены *CDKN1C* и *IGF2*. *CDKN1C* кодирует супрессор клеточного цикла, ограничивающий деление и рост клеток. *IGF2* кодирует инсулиноподобный фактор роста, стимулирующий рост. Синдром Беквита–Видемана генетически гетерогенное состояние, характеризующееся триадой признаков – омфалоцеле, макроглоссией и макросомией. Частота встречаемости данного синдрома оценивается как 1:13 700 с равной вероятностью для мальчиков и девочек, средний возраст развития НБ составляет 24 месяца [26, 36, 81].

Существует ряд состояний, при которых НБ – обязательное проявление генетического синдрома, среди них необходимо отметить *WT1*-ассоциированные синдромы:

- ДДС – редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное мутациями в *WT1*, характеризующееся ранним началом нефротического синдрома, мужским псевдогермафродитизмом, дисгенезией гонад и развитием НБ. При ДДС обнаруживаются миссенс-мутации гена *WT1* в 8-м и 9-м экзонах. НБ в большинстве случаев появляется позже остальных компонентов триады. Средний возраст развития НБ у пациентов с ДДС составляет 12 месяцев, из них 20% случаев имеют двустороннее поражение почек [17, 67];

• синдром WAGR – редкое генетическое заболевание с частотой 1:1 000 000 детей. *WT1*-ассоциированный синдром включает НБ, аниридию, аномалии строения мочеполовой системы и умственную отсталость. Синдром WAGR обусловлен делециями региона 11p13, захватывающими локусы гена *PAX6* и гена предрасположенности к развитию НБ *WT1*. WAGR встречается в основном (более 95%) в виде спорадических случаев, больной имеет 50% риск развития НБ в возрасте до 8 лет. Средний возраст развития НБ составляет 22 месяца, в 17% наблюдений развивается билатеральная НБ [17, 22, 113, 129].

В последние годы были идентифицированы новые гены, участвующие в развитии НБ, к ним относят *TRIM28*, *CTR9* и *REST*. Риск развития НБ у пациентов с мутациями в генах *TRIM28*, *CTR9* и *REST* составляет до 2% [3, 53, 70].

TRIM28-ассоциированный синдром. Средний возраст на момент постановки диагноза НБ составляет 13 месяцев (диапазон – 5-118 месяцев). В 83% и 93% случаев НБ развивается до 7 и 8 лет соответственно. *TRIM28*-ассоциированный синдром может обнаруживаться у пациентов с НБ как с унилатеральным, так и билатеральным (преобладает) поражением, преимущественно коррелирует с эпителиальным вариантом НБ. У детей с данным синдромом не отмечают фенотипических особенностей. На сегодняшний день известно о 19 семейных случаях *TRIM28*-ассоциированного синдрома в 9 семьях [53, 125, 126].

REST-ассоциированный синдром. Впервые об 11 пациентах с НБ, ассоциированной с *REST*, сообщили в исследовании S.S. Mahamdallie et al. в 2015 г., 4 ребенка имели семейную форму заболевания. Средний возраст развития НБ у пациентов с *REST*-ассоциированным синдромом составляет 3 года (диапазон – 5 месяцев – 6 лет). У пациентов с *REST*-ассоциированным синдромом преобладают следующие гистологические типы опухоли: смешанный, бластемный, эпителиальный [53, 70]. Из фенотипических особенностей характерен фиброматоз десен [19].

Около 75% детей заболевают НБ в возрасте 3 лет [33, 104, 132]. Однако в случаях, ассоциированных с СПО, диагноз устанавливается в более раннем возрасте (Таблица 4) [17, 27, 41, 66, 81, 97, 67, 126].

Таблица 4 – Медиана развития нефробластомы у пациентов с синдромом предрасположенности к опухолевым заболеваниям

| Синдром | Медиана развития, месяцы | Источник литературы |
|--|---------------------------------|----------------------------|
| Беквита–Видемана | 24 | 81 |
| Изолированная гемигипертрофия | 37 | 27 |
| Перлмана | <24 | 66 |
| WAGR | 22 | 17 |
| ДДС | 12 | 67 |
| Нанизм Mulibrey | 30 | 97 |
| Трисомия 18 (синдром Эдвардса) | 60-108 | 41 |
| <i>TRIM28</i> -ассоциированный синдром | 13 | 126 |

1.2.1 Терапия пациентов с синдромом предрасположенности к опухолевым заболеваниям

Важно отметить, что пациенты с односторонней НБ и СПО относятся к группе высокого риска развития метакронной двусторонней опухоли, и согласно протоколу Umbrella SIOP RTSG 2016 в целях возможности проведения нефронсохраняющей операции в данной ситуации применяют терапию, предусмотренную при двусторонней НБ (Рисунок 2).

N. Welter et al. в исследовании SIOP/GPOH, включающем 2927 пациентов с НБ, зарегистрированных в период с 1989 по 2017 гг., продемонстрировали, что у 198 (6,8%) больных диагностированы пороки развития и генетические синдромы. У пациентов с пороками развития и генетическими синдромами медиана возраста на момент развития НБ составила 24,5 месяца против 39 месяцев у больных без таковых. В когорте пациентов с пороками развития и генетическими синдромами отмечался меньший объем опухоли (349,4 мл против 487,5 мл), реже выявлялись метастазы (8,2% против 18%), чаще отмечался нефробластоматоз (12,9% против 1,9%). Было установлено, что ДДС ассоциирован преимущественно со стромальным типом НБ, в то время как изолированная гемигипертрофия демонстрирует корреляцию с бластемным типом НБ.



Рисунок 2 – Терапия пациентов с односторонней нефробластомой и синдромом предрасположенности к опухолевым заболеваниям

Чаще всего генетические синдромы диагностировались у пациентов с билатеральной НБ. Продемонстрированы различия в ответах на проводимую химиотерапию (ХТ) у пациентов с различными генетическими синдромами, ассоциированными с НБ. Так, у пациентов с ДДС наблюдался незначительный ответ на ХТ, проявлявшийся в увеличении опухоли на 0,4%. В противоположность этому, пациенты с синдромом Беквита–Видемана демонстрировали выраженный регресс опухоли, достигавший 86,9%. При этом БСВ у пациентов с синдромом Беквита–Видемана оказалась статистически значимо ($p=0,002$) ниже, чем у пациентов без данного синдрома [21].

Ж.А. HoI et al. в 2021 г. продемонстрировали 30-летний (за период 1989-2019 гг.) опыт SIOP-RTSG в лечении пациентов с НБ и синдромом WAGR. В исследование включены 43 пациента с WAGR. Средний возраст на момент постановки диагноза НБ/нефробластоматоза составил 22 месяца (диапазон – 6-44 месяца). У 15 (37,5%) больных диагностирована билатеральная НБ, ни у одного пациента не выявлено метастатического распространения. Преобладали больные

со стромальным типом НБ – 52,8%. Нефрогенные остатки присутствовали в 78,9% случаев. Пятилетняя БСВ составила 84,3%, а ОВ – 91,2% [126].

Пациенты с НБ с *TRIM28*-ассоциированным синдромом, получавшие лечение в соответствии с рекомендациями SIOP и COG, имели хорошие результаты безрецидивной выживаемости (БРВ). J.A. Hol et al. в своем исследовании рассмотрели все ранее зарегистрированные случаи с *TRIM28*-ассоциированным синдромом (включая герминальные и соматические мутации). Ни у одного из 13 пациентов, для которых были доступны данные последующего наблюдения, не зарегистрирован рецидив. На основании полученных результатов исследователи сделали вывод, что мутация гена *TRIM28* относится к благоприятным прогностическим факторам [7, 44, 125, 126].

Таким образом, вышеуказанные исследования демонстрируют, что пациенты с СПО имеют хорошие результаты БСВ и могут лечиться по протоколам терапии НБ. Однако рекомендуется мониторинг токсичности во время терапии и по ее окончанию строгое динамическое наблюдение за оставшейся почкой (почками).

1.3 Прогностические факторы у пациентов с нефробластомой

Терапия НБ, в частности у пациентов с локализованной стадией (I-III), основанная на риск-адаптированном терапевтическом подходе, продемонстрировала высокие показатели ОВ – до 90% [8, 84]. Это связано с тем, что в результате проспективных многоцентровых рандомизированных исследований, проводимых различными сообществами по изучению НБ (Международное общество детских онкологов (International Society of Pediatric Oncology, SIOP), Группа детской онкологии в Северной Америке (Children's Oncology Group in North America, COG), ранее Национальная исследовательская группа по опухоли Вильмса (the National Wilms Tumor Study (NWTs)), Детская группа по раку и лейкемии (Children's Cancer and Leukaemia Group, CCLG, ранее UKCCLG) и Японская группа по изучению опухолей Вильмса (the Japanese Wilms

Tumor Study Group, JWiTSG)), улучшилась стратификация на группы риска в соответствии с его индивидуальными факторами.

Тем не менее, результаты для определенных подгрупп пациентов, в том числе с неблагоприятными гистологическими и молекулярными характеристиками, рецидивирующим заболеванием, остаются на более низком уровне 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 [39, 94, 109].

М. Clemens et al. в исследовании, включающем 2386 пациентов с унилатеральной НБ, выделили следующие значимые неблагоприятные прогностические факторы: возраст >4 лет, объем опухоли ≥ 500 мл, гистологический тип НБ, относящийся к группе высокого риска, и качественное и количественное удаление ЛУ [109].

В свою очередь, N. Ssenyonga et al. проанализировали 570 пациентов с унилатеральной НБ и выявили, что наиболее важным неблагоприятным прогностическим фактором при многофакторном анализе является гистологический тип НБ, относящийся к группе высокого риска; при однофакторном анализе к значимым неблагоприятным прогностическим факторам также отнесены возраст > 4 лет, стадия и объем опухоли ≥ 500 мл [110].

Далее будут рассмотрены основные прогностические факторы при НБ, которые известны в настоящее время, и представлены новые подходы, которые позволят улучшить стратификацию пациентов в будущих исследованиях.

1.3.1 Возраст

Возраст на момент постановки диагноза имеет важное прогностическое значение. Впервые возраст, как прогностический фактор, влияющий на прогноз у пациентов с НБ, был описан в 1976 г. D'Angio et al. В исследовании продемонстрировано, что пациенты в возрасте до 2 лет имели лучший

долгосрочный прогноз по сравнению с больными старше 2 лет, получившими аналогичное лечение [117].

К. Pritchard-Jones et al. в исследовании, включающем 242 пациента с I стадией заболевания и благоприятной гистологией, в котором на первом этапе всем больным была выполнена нефрэктомия, продемонстрировали, что 4-летняя БСВ составила 93,2%, 87,2% и 71,3% для детей младше 2 лет, от 2 до 4 лет и старше 4 лет на момент постановки диагноза, соответственно, а 4-летний показатель ОВ – 98,1%, 95,0% и 87,2%, соответственно. Таким образом, авторы пришли к выводу, что возраст старше 4 лет на исследуемой когорте пациентов относится к неблагоприятному прогностическому фактору [74].

Одно из крупных исследований J.A. Hol et al., включающее 5631 пациента, продемонстрировало, что по мере увеличения возраста на момент постановки диагноза, как при однофакторном, так и многофакторном анализе, ухудшается и долгосрочный прогноз. При однофакторном анализе обнаружены значительные различия в БСВ и ОВ между возрастными категориями 6 месяцев – 2 года, 2-4, 4-10 и ≥ 10 лет. Пятилетняя БСВ составила 91,2% в возрасте от 6 месяцев до 2 лет, 86,3% в возрасте 2-4 года, 79,3% у детей 4-10 лет и 73,5% у пациентов 10-18 лет, при этом ОВ была равна 96,8%, 94,1%, 89,5% и 84,6%, соответственно. Многофакторный анализ включал пол, общую стадию, гистологическую группу риска, биопсию новообразования, выполненную на первом этапе, и объем опухоли при операции. Возраст при многофакторном анализе был значимым прогностическим фактором БСВ для пациентов возрастной группы от 2 лет и старше. В свою очередь пациенты в возрастной группе от 4 лет и старше имели более низкую ОВ по сравнению с группой пациентов в возрасте 6 месяцев – 2 лет. В возрастной категории 2-4 года при многофакторном анализе ОВ статистически не отличалась [89].

По результатам приведенных выше исследований не удалось четко определить возрастные пороги для стратификации пациентов на группы риска.

1.3.2 Пол и раса

Пол пациента с НБ как прогностический фактор изучался в исследованиях UKCCLG, COG и SIOP, все они подтвердили отсутствие связи между полом и рецидивом опухоли [35, 88, 89, 103].

Раса также не оказалась прогностически значимым фактором рецидива заболевания среди пациентов, получавших лечение согласно протоколам NWT5-3 (сравнение афроамериканских пациентов с пациентами другой расы) и AREN0532 (сравнение пациентов европеоидной расы с пациентами другой расы) [76, 88].

1.3.3 Стадия заболевания

Распространенность опухолевого процесса – важнейший фактор, оказывающий влияние на выбор тактики терапии и прогноз заболевания у пациентов с НБ.

В настоящее время SIOP Renal Tumor Study Group (SIOP-RTSG) предложена классификация послеоперационного стадирования НБ (Таблица 5) [79, 84, 101].

Таблица 5 – Стадирование опухолей почек у детей согласно критериям SIOP-RTSG

| Стадия | Критерии |
|--------|---|
| I | а) опухоль ограничена почкой (или окружена псевдокапсулой), не выходит за пределы капсулы почки и может быть полностью удалена; б) опухоль выходит в полость таза и может пролабировать в мочеточник, не прорастая в его стенки; в) сосуды в области почечного синуса интактны; г) возможна инвазия внутривенных сосудов |
| II | а) опухоль проникает в почечную капсулу и/или околопочечную клетчатку, но может быть полностью удалена; б) опухоль инфильтрирует почечную лоханку и/или определяется инвазия кровеносных и лимфатических сосудов вне почечной паренхимы, но может быть полностью удалена; |

| | |
|-----------|---|
| II | в) опухоль инфильтрирует смежные органы или нижнюю полую вену, но может быть полностью удалена |
| II | а) опухоль может быть удалена частично (наличие опухолевых клеток по краю резекции); б) вовлечение любых брюшных ЛУ; в) разрыв опухоли до или во время операции (независимо от других критериев стадирования); г) проникновение опухоли в брюшную полость; д) обсеменение опухолью брюшной полости; е) наличие опухолевых тромбов в сосудах по краю резекции или в мочеточнике; ж) некроз новообразования, постерапевтические изменения в ЛУ или в краях резекции опухоли, открытая биопсия опухоли до начала лечения |
| IV | Гематогенные метастазы (в лёгких, печени, костях, головной мозг и др.) или метастазы в отдалённых ЛУ (вне брюшной и тазовой полостей) |
| V | Билатеральная НБ на момент постановки диагноза |

Во многих исследованиях, проведенными разными рабочими группами по изучению опухолей почек у детей, продемонстрировано, что пациенты со стадиями I и II имеют хорошие показатели БСВ [10, 25]. При многофакторном анализе пациентов с НБ, зарегистрированных в SIOP 93-01 и последующих исследованиях (SIOP 2001), БСВ была значительно лучше для пациентов со стадией I по сравнению со стадиями II и III [89, 100, 103]. В исследовании S. Irtan et al. отмечено, что у больных с локальной стадией II значительно чаще возникал метастатический рецидив по сравнению с пациентами с локальной стадией I в когорте SIOP 2001 г. [35].

В исследовании M. Clemens et al. установлено, что пациенты с I стадией заболевания демонстрировали повышенный риск локального рецидива в сравнении с больными II/III стадиями. Данное наблюдение, вероятно, обусловлено особенностями исследуемой когорты, характеризующейся преобладанием пациентов с I стадией. Авторы отмечают повышенный риск развития локального рецидива у пациентов со стадией I с диффузной анаплазией

и без выполненной биопсии ЛУ по сравнению с пациентами с I стадией, относящимися к группе низкого и промежуточного риска. Отношение рисков (ОР) составило 7,52 и 2,39, соответственно. Не выявлено разницы ОР развития рецидива между I и II стадиями у пациентов с бластемным типом НБ [109].

Пациенты с III стадией НБ имеют повышенный риск развития рецидива [89]. Однако в исследовании SIOP-9/GPON БСВ пациентов с НБ I и II стадий по сравнению с III стадией существенно не отличалась [111]. В свою очередь, исследование SIOP 93-01, включающее неанапластические НБ, продемонстрировало, что у пациентов с III стадией, бластемным типом и большим объемом опухоли БСВ была значительно ниже, чем у больных со стадией II. БСВ составила 84,3% против 91,9%, соответственно [20].

Исследователи COG относят метастатическое поражение регионарных ЛУ у пациентов с III стадией НБ к значимому прогностическому фактору, повышающему риск развития рецидива [24, 76]. P.F. Ehrlich et al. в исследовании NWT5-5 при многофакторном анализе выявили, что наличие остаточной опухоли и метастазов в регионарных ЛУ относятся к значимым прогностическим факторам. Восемилетняя БСВ и ОВ пациентов с НБ III стадии и благоприятной гистологией в данном исследовании составила 82% и 91%, соответственно [24]. Исследование AREN0532 продемонстрировало, что пациенты с НБ III стадии и благоприятной гистологией имели 4-летнюю БСВ, равную 88%. В свою очередь, у пациентов, имеющих LOH 1p или 16q и метастазы в регионарных ЛУ, 4-летняя БСВ была ниже и составила 74% [76].

Таким образом, при НБ необходимо проведение лимфаденэктомии/биопсии ЛУ, несмотря на возможные технические трудности и увеличение длительности оперативного вмешательства. Это позволяет достоверно установить стадию опухоли и провести соответствующую терапию. Вышесказанное подтверждается в исследовании M. Clemens et al.: на 85% увеличивается риск развития рецидива у пациентов, которым не была выполнена лимфаденэктомия/биопсия ЛУ. В свою очередь, больные, которым проведены удаление/биопсия менее 5 ЛУ, также имели высокий риск развития рецидива [109].

К.W. Gow et al. в исследовании AREN03B2 продемонстрировали, что у 12,6% пациентов была установлена стадия III на основании разрыва опухоли. Риск хирургического разрыва опухоли во время ее удаления связали с большими размерами новообразования и выполнением хирургической операцией на первом этапе [86]. В 2007 г. I. Ora et al. показали, что предоперационная ХТ приводит к снижению риска интраоперационного разрыва опухоли и связанного с этим риска развития рецидива [90].

Для лечения детей с опухолями почек есть два подхода. Согласно данным COG, всем детям со ЗНО почек на первом этапе выполняют туморнефрэктомию с последующей ХТ. В свою очередь, SIOP-RTSG выступает за предоперационную ХТ. Ни в одном из протоколов терапии диагностическая биопсия опухоли не является стандартом, но может быть выполнена в целях дифференциальной диагностики и исключения диагноза нейробластомы, имеющей сходную клиническую картину с НБ. NWT5 не повышала стадию у пациентов с НБ, подвергшихся биопсии опухоли, до стадии III. Однако на сегодняшний день исследователи COG вне зависимости от вида биопсии (открытая, толстоигольная или тонкоигольная) ставят пациентам с НБ III стадию заболевания [76, 78]. Рабочие группы SIOP, UKCCCG и AIEOP не переводят больных, подвергшихся пункционной (тонкоигольной) биопсии, в III стадию [84, 100, 103]. Так, в исследовании S. Irtan et al. 285/635 пациентам на первом этапе выполнена чрескожная/тонкоигольная биопсия. При однофакторном анализе определено, что биопсия, анаплазия и размер опухоли связаны с повышенным риском локального рецидива. При многофакторном анализе анаплазия и размер опухоли оставались значимыми для локального рецидива, тогда как биопсия не повышала этот риск, ОР составило 1,80 [103].

P.F. Ehrlich et al. в исследовании NWT5-5 при многофакторном анализе отметили, что микроскопически остаточная болезнь имела значимый прогностический фактор для пациентов с благоприятной гистологией и стадией III [24]. Тогда как в исследованиях SIOP 2001 и UKW3 не было выявлено

значимой связи между положительными краями резекции и риском развития рецидива [35, 103].

Важно отметить, что ни один из критериев стадии III, описанных в таблице 5, не связан с риском развития рецидива у больных, получивших лечение в соответствии с протоколом SIOP RTSG [35, 39, 40, 45]. У пациентов с III стадией заболевания и с LOH 1p или 16q и наличием метастазов в ЛУ, получивших лечение в соответствии с протоколом COG, отмечена высокая частота рецидивов, несмотря на использование лучевой терапии (ЛТ) и трехкомпонентной ХТ [24, 76]. Эти факты указывают на важную роль биологических маркеров в стратификации пациентов на группы риска и подчеркивают важность дальнейшего их изучения как прогностических факторов.

Особое место отводится пациентам с НБ IV стадии. S. Irtan et al. и A. Weirich et al. в исследованиях SIOP 93-01 при сравнении исходов у больных НБ локализованной и метастатической стадиями продемонстрировали, что пациенты с IV стадией имели более низкую БРВ [35, 111]. A. Verschuur et al. в исследовании SIOP 93-01 выявили, что больные со стадией IV и локальной стадией III имели высокий риск развития рецидива [122]. A. Verschuur et al. в 2018 г. определили для пациентов с IV стадией, получивших терапию по протоколу SIOP-RTSG, значимые и независимые прогностические факторы – гистологический вариант НБ, относящийся к группе высокого риска, и объем бластемы [120].

Для больных с V стадией важным прогностическим фактором является наличие анаплазии. Так, P. Indolfi et al. в 2013 г. выявили, что пациенты с V стадией и диффузной анаплазией имели низкую 4-летнюю БСВ – 51% по сравнению с бластемным вариантом НБ, для этой когорты 4-летняя БСВ составила 72% [112]. Исследователи COG также продемонстрировали, что пациенты с V стадией и анаплазией имели низкую БСВ [98, 116, 121]. В 2017 г. P. Ehrlich et al. по результатам исследовательского протокола AREN0534 отметили, что у пациентов с V стадией заболевания без анаплазии 4-летняя БСВ составила 84,2% и 58,2% – у больных с диффузной анаплазией (как минимум

в одной почке). В свою очередь у пациентов с бластемным вариантом НБ (без компонента анаплазии) 4-летняя БСВ была 81,8% [98].

Группа SIOP в ряде исследований (SIOP 93-01 и SIOP 9) показала, что 5-летняя БСВ для всей анализируемой когорты пациентов с V стадией составила 83,4% и 80% соответственно. Важно отметить, что число пациентов с диффузной анаплазией в обоих исследованиях было небольшим, что не позволило сделать выводы о негативном влиянии гистологического типа на прогноз у больных с двусторонней НБ [16, 111].

1.3.4 Гистологическая классификация и группы риска

Классическая НБ представляет сочетание трёх клеточных типов: бластемного, стромального и эпителиального. При этом каждый из них может быть представлен в опухоли в разной степени (и даже отсутствовать) (Таблица 6) [87, 118].

Таблица 6 – Гистологические критерии, составленные SIOP для разделения нефробластомы на подтипы

| Гистологический тип | Химиоиндуцированные изменения | Гистологические признаки (% жизнеспособной опухоли) | | |
|---------------------|--|---|-----------------|---------------|
| | | <i>бластема</i> | <i>эпителий</i> | <i>строма</i> |
| Тотальный некроз | 100 | 0 | 0 | 0 |
| Регрессивный | >66 | 0-100 | 0-100 | 0-100 |
| Смешанный | <66 | 0-65 | 0-65 | 0-65 |
| Смешанный | <66 | 11-65 | 0-89 | 0-89 |
| Эпителианный | <66 | 0-10 | 66-100 | 0-33 |
| Стромальный | <66 | 0-10 | 0-33 | 66-100 |
| Фокальная анаплазия | Один или два опухолевых очага с анаплазией не более 15 мм | | | |
| Бластемный | <66 | 66-100 | 0-33 | 0-33 |
| Диффузная анаплазия | Не локализованная или мультифокальная анаплазия, фокальная анаплазия с ядерным беспорядком в остальной части опухоли или внепочечная анаплазия | | | |

Принимая во внимание корреляцию между гистологическим типом и выживаемостью, группой SIOP были выделены 3 прогностические группы: опухоли низкого, промежуточного и высокого риска (Таблица 7) [118].

Таблица 7 – Рабочая классификация опухолей почек у детей (2001 г.)

| Группа риска | Первично проведена ХТ | Первично выполнена нефрэктомия |
|---------------------|---|---|
| Низкий | Мезобластная нефрома | Мезобластная нефрома |
| | Кистозная, частично дифференцированная НБ | Кистозная, частично дифференцированная НБ |
| | Полностью некротизированная НБ | |
| Промежуточный | Эпителиальный тип | НБ без анаплазии и ее варианты |
| | Стромальный тип | |
| | Смешанный тип | |
| | Регрессивный тип | |
| | Фокальная анаплазия | |
| Высокий | Бластемный тип | |
| | Диффузная анаплазия | Диффузная анаплазия |
| | Светлоклеточная саркома почки | Светлоклеточная саркома почки |
| | Рабдоидная опухоль почки | Рабдоидная опухоль почки |

В свою очередь исследователи COG выделяют 2 прогностические группы (Таблица 8) [87].

Таблица 8 – Рабочая классификация опухолей почек у детей (COG)

| Гистология | Критерии |
|-------------------|---------------------------------|
| Благоприятная | Без анаплазии |
| Неблагоприятная | Фокальная и диффузная анаплазия |

Анаплазия

Анаплазия расценивается как неблагоприятный прогностический фактор у пациентов с НБ. Анаплазия устанавливается на основании морфологического

исследования и встречается у 5-10% больных. В анализе J.V. Beckwith et al., опубликованном в 1978 г., анаплазия четко коррелировала с неблагоприятным прогнозом по сравнению с неанапластической гистологией [12]. В последующих исследованиях дополнительно сообщалось о значительной разнице в БСВ и ОВ между пациентами с фокальной и диффузной анаплазией [38]. Данные NWTS-5 показали, что 4-летняя БСВ у пациентов с фокальной анаплазией составила 74,9% и 54,9% – с диффузной анаплазией [121]. Группа SIOP в свою очередь продемонстрировала, что 4-летняя БСВ у пациентов с фокальной анаплазией составила 69% и 37% – с диффузной анаплазией [73]. В исследованиях J.S. Dome et al. и G.M. Vujančić et al. наличие анаплазии четко коррелировало с более старшим возрастом пациентов на момент постановки диагноза (редко встречалось в возрастной группе до 2 лет) и распространёнными стадиями заболевания (III-IV) [73, 121].

НБ имеет низкую мутационную нагрузку, однако анаплазия часто может быть связана с мутациями генов *MYCN* и *TP53* [69]. В совместном исследовании SIOP-RTSG и COG изучался статус *TP53* в 40 образцах НБ с диффузной анаплазией. Исследователи продемонстрировали, что в исследуемой когорте пациентов 5-летняя БСВ составила 80% у пациентов с *TP53* дикого типа и 44% у больных с мутацией *TP53* [119].

J. Wegert et al. в ретроспективном исследовании, направленном на оценку распространенности мутации гена *TP53*, независимо от гистологического варианта у пациентов с НБ, продемонстрировали, что мутация гена *TP53* в большинстве случаев связана с анаплазией [69]. Изменение числа копий гена *MYCN* при НБ рассматривается как потенциально неблагоприятный прогностический фактор. Важно отметить, что при анапластическом варианте НБ мутация гена *MYCN* встречается чаще, характеризуется резистентностью к лечению и плохим прогнозом. Мутация в гене *P44L* была идентифицирована как потенциально активирующая мутация, приводящая к увеличению числа копий гена *MYCN* при НБ [69].

Бластемный тип

НБ бластемного типа, согласно гистологической классификации SIOP, определяется как опухоль, состоящая как минимум из $\geq 66\%$ жизнеспособной бластемы после предоперационной ХТ [118]. Важно отметить, что бластемный тип НБ не следует путать с бластемой (клетки до воздействия ХТ), которая не связана с повышенным риском рецидива или плохой выживаемостью [49]. Бластемные клетки чувствительны к противоопухолевым препаратам, и важно, что именно остаточный бластемный компонент устойчив к проводимой терапии и связан с повышенным риском рецидива заболевания [23, 101].

В исследовании SIOP 5-летняя БРВ у пациентов с НБ бластемного типа была значительно ниже по сравнению с другими неанапластическими гистологическими подтипами и составила 82% и 93-100%, соответственно [23, 99].

М.М. van den Heuvel-Eibrink et al. по результатам исследований SIOP 2001 и SIOP 93-01 показали, что пациенты с локализованной стадией и бластемным типом НБ имели 5-летнюю БСВ 80% и 67%, соответственно [77]. Исследователи COG в протоколе AREN0532 116 пациентам с III стадией на первом этапе провели полихимиотерапию (ПХТ). У 7/116 больных установлен бластемный тип НБ (согласно классификации SIOP), у 5/7 пациентов развился рецидив. В результате 4-летняя БСВ у пациентов с бластемным типом составила 28,6%, что было значительно ниже, чем у больных НБ низкого и промежуточного риска [76].

В настоящее время SIOP в протоколе UMBRELLA изучает значимость оставшегося абсолютного объема бластемы после проведенной ПХТ и возможности в будущем использовать этот показатель при стратификации на группы риска [84]. Он также был идентифицирован как независимый прогностический фактор для БСВ, а ретроспективные предварительные данные свидетельствуют о том, что абсолютный объем бластемы $>20-50$ мл может служить значимым биомаркером неблагоприятного прогноза [58].

1.3.5 Объем опухоли

Ещё одним прогностическим фактором, в соответствии с данными SIOP, является объем опухоли (≥ 500 мл) после ПХТ. Изменение объема опухоли – один из показателей ответа на проводимую терапию [99]. В исследованиях SIOP 93-01 и 2001 имеющийся объем опухоли во время операции был прогностическим фактором рецидива независимо от гистологических подтипов или групп риска [35, 89]. Важно отметить, что изменение объема опухоли значительно заметно при полностью некротическом типе НБ, чем при иных типах НБ с жизнеспособными клетками [26]. В свою очередь, уменьшение объема опухоли после предоперационной ХТ менее выражено в стромальных и эпителиальных опухолях по сравнению с регрессивным, смешанным и бластемным типами НБ [108].

Группой SIOP в ретроспективном анализе пациентов с нестромальным и неэпителиальным типами НБ со стадиями II/III группы промежуточного риска показано, что у пациентов с объемом опухоли ≥ 500 см³ (после предоперационной ХТ) чаще возникал рецидив [75, 84]. В настоящее время объем опухоли ≥ 500 см³ на момент проведения операции относится к фактору стратификации в группу промежуточного риска [84].

1.3.6 Молекулярно-генетические факторы прогноза

В настоящее время значимыми молекулярно-генетическими факторами при НБ, которые используются в качестве стратификационных маркеров в клинических протоколах COG, служат LOH 1p и/или 16q, а также увеличение числа копий 1q [10, 39, 61].

Потеря гетерозиготности на коротком плече 1-й хромосомы и/или на длинном плече 16-й хромосомы

В исследовании NWTS-5 проспективно проанализирована LOH 1p и 16q у пациентов с НБ [10, 61]. Первый анализ данного исследования подтвердил

ее неблагоприятное прогностическое влияние на БСВ, а также одновременную LOH 1p/16q у пациентов с НБ I/II стадии. Так, для пациентов с I/II и III/IV стадиями БСВ и ОВ составила 68,8%/91,6% и 61,3%/86% соответственно [61]. D.V. Dix et al. в 2019 г. опубликовали обновленные данные по исследованию NWT5-5 с более длительным периодом наблюдения. При однофакторном анализе ими было показано, что LOH 1p и 16q, а также одновременная LOH 1p/16q были связаны с низкой БСВ. Однако при многофакторном анализе и при сравнении групп пациентов с увеличением числа копий 1q прогностическая значимость LOH 1p и/или 16q была незначительна, тогда как значимость увеличения числа копий 1q оставалась высокой. Полученные данные свидетельствуют о том, что LOH 1p и/или 16q играет важную роль в стратификации на группы риска пациентов с отсутствием увеличения числа копий 1q [9].

Основываясь на результатах исследования NWT5-5, ученые из COG в клинических протоколах AREN0532 и AREN0533 проводили более интенсивную ПХТ для пациентов с наличием LOH 1p и 16q. Всего в исследование были включены 2511 пациентов за период 2006-2013 гг. Одновременная LOH в 1p и 16q выявлена у 49 пациентов с I/II стадиями (32 вошли в исследование) и у 82 с III/IV стадиями (в исследование включен 51 больной). Всего в исследование были включены 83 пациента с одновременной LOH в 1p и 16q. Для пациентов с I/II стадиями заболевания проводили более интенсивную ПХТ по схеме DD4A (винкристин, дактиномицин и доксорубицин, без ЛТ). В исследовании NWT5-5 пациентам с I/II стадиями выполняли ПХТ по схеме EE4A (винкристин, дактиномицин, без ЛТ). Пациентам с III/IV стадиями проводили ПХТ по схеме M (винкристин, дактиномицин, доксорубицин, чередующиеся с циклофосфамидом и этопозидом, ЛТ), в исследовании NWT5-5 больные с III/IV стадиями получали ХТ по схеме DD4A. Медиана наблюдения составила 5,73 года (диапазон – от 2,84 до 9,63 года). Четырехлетняя БСВ и ОВ для пациентов с I/II и III/IV стадиями с LOH 1p/16q – 87,3%/100% и 90,2%/96,1%, соответственно. Таким образом, интенсификация терапии на основании молекулярно-генетических маркеров

улучшила результаты ОВ и БСВ пациентов с НБ, включенных в исследование AREN0532/0533, по сравнению с исследованием NWTS-5 [9].

Увеличение числа копий длинного плеча 1-й хромосомы

Ещё одним значимым прогностическим фактором является увеличение числа копий 1q.

Независимо друг от друга 2 рабочие группы – NWTS и SIOP – в своих исследованиях подтвердили, что пациенты с НБ с наличием увеличения числа копий 1q имели худшую БСВ и ОВ в обеих группах независимо от проведения им на первом этапе нефрэктомии и получения предоперационной ХТ [10, 11, 39, 40]. E.J. Gratiас et al. в исследовании NWTS-5 для оценки прогностической значимости использовали исследование маркера 1q у пациентов с благоприятным гистологическим вариантом НБ в целях выявления различий в выживаемости независимо от стадии заболевания. В исследование были включены 1114 пациентов, из них у 317 (28%) выявлено наличие маркера 1q. У всех больных с наличием увеличения числа копий 1q независимо от стадии 8-летняя БСВ составила 77%, у пациентов с НБ без 1q – 90%. Восемилетняя ОВ была 88% и 96%, соответственно. Никаких значимых различий в гистологическом преобладании, основанных на наличии или отсутствии увеличения числа копий 1q, не наблюдалось. E.J. Gratiас et al. в своей работе продемонстрировали значения ОВ и БСВ при различных стадиях НБ (Таблица 9) [10].

Таблица 9 – Общая и бессобытийная выживаемости у пациентов с и без 1q gain

| Показатель | Стадия | | | | | | | |
|------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | I | | II | | III | | IV | |
| | БСВ, % | ОВ, % | БСВ, % | ОВ, % | БСВ, % | ОВ, % | БСВ, % | ОВ, % |
| 1q + | 85 | 90 | 81 | 94 | 79 | 91 | 64 | 74 |
| 1q – | 95 | 98 | 87 | 97 | 89 | 95 | 91 | 92 |

T. Chagtai et al. исследовали 586 образцов гистологического материала пациентов с НБ, получивших предоперационную ХТ по протоколу SIOP 2001. У 167 (28%) больных выявлено 1q gain. Пятилетняя БСВ составила 75% у пациентов с 1q gain и 88,2% у больных без такового. ОВ – 88,4% и 94,4% соответственно [39].

В исследовании, проведенном N. Welter et al., были проанализированы образцы свежзамороженной опухолевой ткани, полученные от 55 пациентов с НБ IV стадии, получивших предоперационную ХТ в соответствии с протоколом SIOP 2021. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составил 54 месяца (диапазон – 35-65 месяцев). Гистологически опухоли были отнесены к группе промежуточного риска в 80% случаев и к группе высокого риска (все – с диффузной анаплазией) – в 20%. Увеличение числа копий хромосомы 1q и мутации гена *TP53* были обнаружены в 38,2% и 16,4% опухолей, соответственно. Наличие 1q+ ассоциировалось с более старшим возрастом пациентов на момент постановки диагноза (медиана – 65 месяцев против 49 месяцев) и худшей 5-летней БСВ – 40,0% против 67,7%. Мутации *TP53* также коррелировали с более старшим возрастом (медиана – 64 месяца против 49 месяцев) и значительно худшей 5-летней БСВ – 11,1% против 82,6%. Опухоли с мутациями *TP53* характеризовались гистологией группы высокого риска и более низкими показателями БСВ и ОВ по сравнению с опухолями без мутаций. Полный ответ (ПО) на терапию был достигнут у 22,2% пациентов с мутациями *TP53* по сравнению с 51,2% больных без таковых. Общая 5-летняя БСВ и ОВ для всей когорты ($n=55$) равнялись 60,0% и 72,7%, соответственно. БСВ для пациентов с наличием 1q составила 42,9%. У больных с метастазами только в лёгких наличие 1q являлось неблагоприятным прогностическим маркером независимо от ответа на предоперационную ХТ и хирургического удаления метастазов или без него. Одновременное увеличение числа копий гена *MYCN* чаще наблюдалось в опухолях с наличием 1q, чем в опухолях без такового [114].

Таким образом, 2 исследовательские группы продемонстрировали, что увеличение числа копий 1q относится к значимым прогностическим биомаркерам

у пациентов с НБ в дополнение к гистологическому типу заболевания и стадии опухоли.

1.3.7 Терапия нефробластомы как прогностический фактор

Лечение НБ является мультимодальным, необходимо тщательно взвешивать прогностическое влияние факторов, связанных с лечением, на исход заболевания. С рациональной точки зрения неправильное лечение приводит к худшему прогнозу. Факторы, которые будут обсуждаться в этом разделе, включают два подхода к лечению НБ, химиотерапевтические режимы, ЛТ, хирургические элементы, ориентированные на удаление ЛУ, эффективность нефронсберегающей операции, малоинвазивную хирургию.

Предоперационная химиотерапия по сравнению с немедленной нефрэктомией

В рандомизированном контролируемом исследовании предоперационная ХТ по сравнению с немедленной нефрэктомией приводила к уменьшению объема опухоли и, соответственно, к снижению риска интраоперационного разрыва опухоли и более благоприятному распределению на стадии, а также к уменьшению объема послеоперационной ПХТ [46, 54, 91]. В противовес преимуществам предоперационной ХТ немедленная нефрэктомия позволяет пациентам с НБ, относящимся к группе низкого риска, с доброкачественными опухолями почек избежать ненужной ХТ, оценить «натуральную» стадию и биологию опухоли. В целом показатели БСВ и ОВ были одинаковыми при сравнении двух стратегий лечения [8, 28, 54].

Химиотерапия

В настоящее время 2/3 пациентов с НБ получают ХТ по схеме VA (винкристин 1,5 мг/м²/актиномицин 45 мкг/кг), согласно протоколу SIOP Umbrella 2016. При НБ II/III стадий с нестромальной или неэпителиальной гистологией

промежуточного риска и объеме опухоли ≥ 500 мл после предоперационной ХТ, НБ IV стадии и НБ, относящихся к группе высокого риска, дополнительно назначается доксорубицин 50 мг/м^2 [84, 105]. По данным рандомизированного контролируемого исследования, доксорубицин в ряде случаев оказался незначимым для многих пациентов с НБ группы промежуточного риска II и III стадий, получавших лечение в рамках протокола SIOP 2001, при этом отсутствие доксорубицина не повлияло на частоту рецидивов [75]. Напротив, отсутствие доксорубицина в схеме лечения у больных НБ III стадии с благоприятной гистологией, получавших лечение по протоколу NWTS, приводило к увеличению частоты рецидивов опухоли [32]. Для снижения антрациклиновой кардиотоксичности протокол SIOP UMBRELLA ориентирован на снижение кумулятивной дозы доксорубицина при лечении отдельных пациентов с метастатической НБ в зависимости от гистологии первичной опухоли и локализации метастазов, а также ответа на предоперационную ХТ и результаты хирургического вмешательства [84].

Лучевая терапия

В отношении ЛТ рассматривалось несколько вопросов: возможность ограничить ее применение у пациентов с НБ в целях минимизации отдаленных постлучевых осложнений, а также оценка риска развития рецидива у больных, не получивших ЛТ. Во-первых, при сравнении результатов лечения пациентов с НБ с фокальной и диффузной анаплазией и I стадией, получавших ЛТ и доксорубицин в исследовании AREN0321 с историческим контролем, с исследованием NWTS-1-5 продемонстрировано, что отсутствие ЛТ в исследовании NWTS-1-5 не было связано с худшей 4-летней БСВ [121, 123]. Добавление доксорубицина действительно привело к увеличению 4-летней БСВ по сравнению с исследованием NWTS-5 (100% против 70,0%), а в комбинированном анализе AREN0321 и NWTS1-5 локальные рецидивы наблюдались только у больных с диффузной анаплазией [123]. У пациентов с НБ со стадией I и диффузной анаплазией, получивших терапию по рекомендациям SIOP с проведением ЛТ,

частота локальных рецидивов составляла 17% [57, 79]. Таким образом, использование ЛТ для пациентов с НБ I стадии с наличием анаплазии не рекомендуется, согласно стратегии SIOP. Во-вторых, D.R. Fajardo et al. продемонстрировали отсутствие повышенного риска рецидива у пациентов группы промежуточного риска с III стадией (с наличием метастазов в ЛУ) в случае, если не применялось буст-облучение ЛУ в дополнение к основному объему облучения фланга [34]. В-третьих, исследование A. Verschuur et al. продемонстрировало, что у пациентов с НБ IV стадии группы низкого и промежуточного риска, получавших терапию согласно протоколам SIOP, достижение ПО в отношении метастазов в лёгких после 6 недель предоперационной ХТ, в отсутствие последующей ЛТ, не ассоциировалось с ухудшением показателей ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [122]. Ученые COG подтвердили эффективность подхода A. Verschuur et al. для пациентов с НБ с благоприятной гистологией в исследовании AREN0533 [124]. Принимая во внимание вышесказанное, рабочие группы SIOP и COG сделали следующие выводы: более интенсивное лечение с применением ЛТ и ПХТ, вероятнее всего, предотвращает рецидив в случае неполного ответа, а также в случае неблагоприятного гистологического варианта (SIOP) НБ, относящейся к группе высокого риска и с LOH 1p/16q (COG) [122, 124].

Хирургическое вмешательство: нефронсберегающая операция, малоинвазивная хирургия

При односторонней НБ стандартным подходом к хирургическому лечению является нефрэктомия, выполненная лапаротомным доступом (поперечный или срединный). Важно отметить, что нефрэктомия в сочетании с ЛТ и применением нефротоксичной ПХТ может привести к потере почечной функции [96]. Риск терминальной стадии почечной недостаточности особенно высок у пациентов с НБ, ассоциированных с СПО (кумулятивный 20-летний риск составляет 43,3% у больных с синдромом WAGR по сравнению с 1,7% у пациентов без СПО), и при двусторонней НБ (кумулятивный 20-летний риск составляет 3,1% по сравнению

с 0,7% для пациентов с односторонней НБ) ($p < 0,001$) [96, 102]. В связи с этим, в протоколах SIOP и COG нефронсберегающая операция рассматривается у пациентов с односторонней НБ (при возможности выполнения) и рекомендуется больным двусторонней НБ и пациентам с СПО [8, 84]. Нефронсберегающие операции могут быть связаны с риском положительных краев резекции и последующим развитием рецидива. В исследовании SIOP (2001) продемонстрировано, что рецидив наблюдался только у 4% пациентов с односторонней НБ, которым была выполнена нефронсберегающая операция. Пятилетняя БСВ была одинаковой при выполнении как нефронсберегающей операции, так и нефрэктомии [72].

Группа SIOP предлагает проводить нефрэктомию с помощью малоинвазивной хирургии очень избранной группе пациентов. В недавнем исследовании, включавшем 50 лапароскопических нефрэктомий при односторонней НБ, 3-летняя БСВ составила 94% с риском местного рецидива 4% [65].

Таким образом, оба варианта хирургического лечения, вероятнее всего, не связаны с повышенным риском рецидива, если они выполняются опытной хирургической бригадой после тщательного отбора пациентов.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Критерии отбора пациентов

Научно-исследовательская работа выполнена в НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Стилиди И.С., директор НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Дурнова Л.А. – д.м.н., профессор Варфоломеева С.Р.). В ретроспективное, моноцентровое исследование включены пациенты (n=168) с гистологически верифицированным диагнозом НБ в период с 01 сентября 2019 г. по 01 июня 2024 г. (57 месяцев).

Данное исследование утверждено решением Ученого Совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и поддержано Независимым этическим комитетом.

Сбор информации проводился на основании данных анамнеза, физикального осмотра пациентов, данных лабораторной и инструментальной диагностики в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также официальной медицинской документации (выписка/эпикриз из истории болезни) для пациентов, получавших диагностические мероприятия, этапы терапии или находившихся на катамнестическом наблюдении в других лечебных учреждениях.

Полученные данные проспективно вносились в исследовательскую базу на основе программы Excel Microsoft Office 2013-2016, которая являлась источником информации для анализа данных. Анализ исследовательской базы данных проведен по состоянию на 25.12.2025 г. – дата последнего наблюдения за пациентами.

2.1.1 Характеристика пациентов

Клинические проявления у каждого пациента оценивались проспективно во время наблюдения. При сборе анамнеза обращали внимание на возраст выявления опухоли почки, семейный анамнез, имеющиеся пороки развития, пятна/сосудистые опухоли на коже, фенотипические особенности. Во всех случаях при клиническом обследовании использовали общий врачебный осмотр.

Проанализированы пол, возраст, клинические проявления, пороки развития, фенотипические особенности, возраст постановки диагноза, гистологические варианты НБ, протокол лечения и ответ на проводимую терапию, а также результаты МГИ.

В группе пациентов с подтверждённым СПО проанализированы возраст дебюта онкологического заболевания, клинико-морфологическая характеристика, проведена сравнительная характеристика ответа на проводимую терапию в сравнении с общей популяцией больных НБ.

2.1.2 Критерии включения

1. Возраст пациентов от 0 до 18 лет.
2. 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.
3. Наличие гистологически верифицированного диагноза НБ (код ICD-O-3 8960/3) (рефенс проводился 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.).

2.1.3 Критерии исключения

1. Отсутствие морфологической верификации НБ.
2. Неполные клинические данные, отсутствие данных о лечении и исходах.
3. 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.

2.2 Клиническое обследование пациентов, включенных в исследование

При обследовании пациентов проводилась оценка общего статуса, их физического развития. Выполнялись физикальный осмотр и консультация клинического генетика. В процессе сбора анамнеза также были подробно выяснены семейный анамнез, имеющиеся пороки развития, пятна/сосудистые опухоли на коже, фенотипические особенности.

Диагностический алгоритм включал в себя:

1. Сбор и оценку клинических данных.
2. Оценка данных рентгенологических методов исследования.
3. Оценка гистологических характеристик с указанием гистологического подтипа НБ и локальной стадии.
4. Консультацию клинического генетика.
5. Проведение МГИ на наличие герминальных и соматических мутаций методом NGS (Next-generation sequencing, секвенирование нового поколения) и MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification, мультиплексная амплификация лигазно-связанных проб) (*WT1*, *PAX6* (кровь), а также ткань опухоли – оценка LOH 1q, 1p и 16q), MS-MLPA (Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification, метилчувствительная мультиплексная амплификация лигазно-связанных проб) (кровь и ткань опухоли, почки или

мочеточника свободной от опухоли) для диагностики спектра синдромов Беквита–Видемана.

6. Проведение терапии в рамках протокола исследования Umbrella SIOP-RTSG 2016 (протокол был утвержден Ученым советом и независимым этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 29.01.2020 г., выписка из протокола заседания № 1).

2.2.1 Методы диагностики и обследования

Всем пациентам проводились компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием. Также всем больным выполнялась КТ органов грудной клетки для исключения метастазов. Пациентам в рецидиве проводилась МРТ головного мозга и радиоизотопная диагностика с технецием-99 для исключения метастазов в головной мозг и кости соответственно.

Объем опухоли рассчитывался по формуле:

$$A \times B \times C \times E, \text{ где} \quad (1)$$

A, B, C – максимальные размеры опухоли в трех плоскостях;
E=0,523.

2.2.2 Гистологическое исследование

Врачом-патологоанатомом проводилось гистологическое исследование, верифицировались тип и подтип опухоли, устанавливались группа риска и локальная стадия. В случае, если у пациента имелись готовые парафиновые блоки, в обязательном порядке проводился референс гистологического материала. Патоморфологическое исследование опухоли, метастазов в лёгких и ЛУ проводилось как стандартным гистохимическим окрашиванием гематоксилином и эозином, так и с использованием иммуногистохимических маркеров.

Диагноз НБ устанавливался на основании международных критериев Всемирной организации здравоохранения от 2016 г. Оценка распространенности процесса осуществлялась по Международной системе стадирования НБ (SIOP), см. таблицу 5.

2.2.3 Молекулярно-генетическое исследование

Добровольное информированное согласие на выделение и анализ дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) было подписано законными представителями пациентов или пациентами в возрасте 15 лет и старше.

Для проведения МГИ методом NGS у пациентов проводилось взятие крови из периферической вены в объеме 2,6 мл в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), из которой затем выделялась ДНК для исследования на наличие различных генетических вариантов. Анализ ДНК пациентов проводился на секвенаторе нового поколения NextSeq 2000 (Illumina, США) методом парноконцевого чтения (2×150 п.о.) со средним покрытием 359,5×. Для пробоподготовки была использована методика гибридизационного селективного обогащения фрагментами ДНК, относящимися к кодирующим областям генов, ассоциированных с развитием известных наследственных онкологических синдромов, с использованием панели зондов NimbleGen (Roche, Швейцария) согласно протоколу производителя. Кастомная панель «СПО» (Roche, Швейцария), включала в себя 409 генов (названия даны согласно HUGO Gene Nomenclature Committee). Список исследованных генов представлен в приложении 1.

Для названия выявленных вариантов использовалась номенклатура <http://varnomen.hgvs.org/> [48]. Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным

транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR, MutationTaster, MetaSVM), а также методов расчета эволюционной консервативности позиций (PhyloP, PhastCons). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 Genomes», NHLBI Exome Sequencing Project (ESP6500) и Exome Aggregation Consortium (ExAC).

Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы базы данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Human Gene Mutation Database (HGMD), Leiden Open Variation Database (LOVD), Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC), специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (при наличии), а также данные литературы (PubMed). Заключение о клинической значимости найденных вариантов проводилось с учетом рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), Human Gene Mutation Database (HGMD) [106], российского руководства по интерпретации данных NGS [6].

Для определения мутации в генах *WT1* и *PAX6*, для исключения *WT1*-ассоциированного синдрома, а также для определения аномалий числа копий генов и хромосомных регионов на ткани опухоли использовался MLPA-анализ.

Для проведения исследования использовалась ДНК, выделенная из образцов опухолевой ткани, фиксированная в формалине и залитая в парафиновые блоки. Выделение ДНК осуществлялось с использованием коммерческого набора FFPE RNA/DNA Purification Plus Kit (Norgen Biotek corp., Канада) в соответствии с рекомендациями производителя. Концентрация выделенной ДНК была измерена на спектрофотометре NanoDrop One (Thermo scientific), в реакцию закладывалось 150 нг ДНК. В качестве референсных образцов использовались 3 парафиновых блока со здоровой тканью, ДНК которых была выделена тем же набором. Исследование было выполнено с использованием наборов зондов P380-B1-Wilm's tumour (лот B1-0220), производитель MRC-Holland, Нидерланды. Набор зондов содержит 53 зонда для хромосом 1, 2, 4, 11, 16, 17p, Xp и Xq. Методика MLPA

включает в себя несколько этапов, на первом происходит денатурация ДНК-матрицы и присоединение двух частей олигонуклеотидных зондов, второй этап – это лигазная реакция, во время которой части зондов соединяются и образуют единую молекулу. Затем в смесь добавляется ПЦР-буфер, содержащий праймеры, меченные флуорохромом FAM. В результате происходит многократное копирование олигонуклеотидных зондов. Фрагментный анализ MLPA-продуктов был выполнен на генетическом анализаторе 3500 Applied Biosystems. Компьютерную обработку данных проводили относительно референсных образцов ДНК, полученных от здоровых образцов, с использованием программы Coffalyser MRC-Holland. При диагностике спектра синдромов Беквита–Видемана (анализ хромосомного региона 11p15) использовались кровь, ткань опухоли и ткань почки или мочеточника свободной от опухоли для определения аномалий числа копий и профиля метилирования генов методом MS-MLPA.

2.3 Терапия пациентов с нефробластомой

2.3.1 Общие положения

Клинические рекомендации по терапии пациентов с НБ, получавших лечение в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, основаны на рекомендациях протокола терапии детей с опухолями почек Umbrella SIOP-RTSG 2016, включающих в себя ПХТ, хирургическое лечение и/или ЛТ и/или аутологичную трансплантацию костного мозга.

При установлении клинико-рентгенологического диагноза опухоли почки в возрасте от 0 до 6 месяцев первым этапом выполнялось хирургическое лечение в объеме нефруретерэктомии с обязательной биопсией регионарных ЛУ (в количестве не менее 7) и любых сомнительных очагов, а также ревизия контралатеральной почки.

Детям в возрасте старше 6 месяцев первым этапом проводилась ХТ по протоколу Umbrella SIOP-RTSG 2016 по схеме VA (винкристин 1,5 мг/м², недели

1-4 и актиномицин 45 мкг/кг недели 1, 3) – для пациентов с локализованной стадией и по схеме AVD (винкристин 1,5 мг/м², недели 1-6, актиномицин 45 мкг/кг, недели 1, 3, 5 и доксорубицин 50 мг/м², недели 1, 5) – для больных с метастатической стадией или наличием опухолевого тромбоза [63]. Пациенты с БПП без отдаленных метастазов и пациенты с унилатеральной опухолью и подтвержденным СПО до начала терапии на первом этапе получали ПХТ по схеме VA (винкристин 1,5 мг/м², недели 1-6, актиномицин 45 мкг/кг, недели 1, 3, 5).

После проведения инициального или отсроченного хирургического вмешательства и выполнения планового гистологического исследования устанавливались гистологический вариант опухоли почки и локальная стадия, отражающие взаимосвязь опухоли с анатомическими структурами почки, оценивались радикальность выполненного хирургического вмешательства и статус регионарных ЛУ (Таблица 5).

2.4 Критерии ответа на терапию

2.4.1 Общие параметры

Контрольное обследование согласно протоколу Umbrella SIOP-RTSG 2016 проводилось после 4 недель (при локализованной стадии) и 6 недель (при БПП, метастатической стадии, у пациентов с унилатеральной НБ и установленным генетическим синдромом) ПХТ и включало в себя визуализацию первичной опухоли и метастазов для оценки динамики опухолевого процесса.

Контрольное обследование на этапе адъюватной терапии выполнялось согласно протоколу Umbrella SIOP-RTSG 2016 в зависимости от локальной стадии и группы риска.

Ответ на терапию оценивался после завершения интенсивной фазы лечения или в случае развития события – в момент его возникновения.

Для пациентов с НБ согласно международным протоколам терапии индивидуальной оценки ответа первичной опухоли не существует. Оценка ответа

на терапию при метастатическом процессе проводилась в соответствии с критериями протокола Umbrella SIOP-RTSG 2016 и классифицировалась как ПО, очень хороший частичный ответ (ОХЧО), частичный ответ (ЧО), стабилизация заболевания (СЗ) или прогрессирование заболевания (ПЗ). Следует подчеркнуть, что данная оценка ответа не является определяющим фактором при принятии решений о дальнейшей терапевтической стратегии (Таблица 10).

Таблица 10 – Оценка ответа метастазов после проведения предоперационной химиотерапии

| Инициальные размеры метастатического очага (≥ 5 мм) | Инициальные размеры метастатического очага (< 3 мм) | Общий ответ |
|---|--|-------------|
| ПО | | |
| ПО | ПО | ПО |
| Отсутствие очагов >2 мм и отсутствие новых очагов | Non-PD или СЗ, отсутствие новых очагов | ОХЧО |
| Ответ $>30\%$ и отсутствие новых очагов | Non-PD и новых очагов | ЧО |
| СЗ и отсутствие новых поражений | Non-PD и новых очагов | СЗ |
| Увеличение $>20\%$ или появление новых очагов | ПЗ или появление новых очагов | ПЗ |

Примечание – В рамках RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, критерии оценки ответа на лечение при солидных опухолях) Non-PD определяется как сохранение одного или нескольких нецелевых очагов и/или сохранение уровня опухолевого маркера выше нормы. RECIST – международный стандарт оценки эффективности лечения солидных опухолей, основанный на изменении их размеров по данным КТ, МРТ или рентгена.

2.4.2 Характеристика неблагоприятных событий

В случае развития неблагоприятного события оценивались его локализация/распространенность и время возникновения относительно специфической терапии.

По локализации/распространенности процесса в случае развития неблагоприятного события:

- локальный – развитие события в зоне расположения первичной опухоли;

- локорегионарный – развитие события в зоне регионарных ЛУ с возможным вовлечением зоны первичной опухоли;
- метастатический – системный характер события за счет гематогенного метастазирования;
- комбинированный – сочетание двух вышеописанных локализаций развития события (локальный/локорегионарный и метастатический).

По времени возникновения относительно специфической терапии:

- прогрессирование – развитие события на фоне специфической терапии;
- рецидив – развитие события после завершения специфической терапии.

2.5 Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводился в программной среде R (версия 4.0 и выше) с использованием пакетов tidyverse, gtsummary, survival, survminer и др. Количественные переменные представлены в виде следующих показателей: среднее \pm стандартное отклонение, медиана (25-й перцентиль – 75-й перцентиль). Качественные переменные описаны как абсолютные частоты и проценты. 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 ОВ 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 10 пациентов.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Отбор пациентов в исследование

Из первоначальной выборки диагноз новообразование почки/почек (при билатеральном поражении – БПП) был выставлен в 225 случаях на основании клинико-рентгенологических данных.

Гистологические варианты опухолей почек представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Гистологические варианты новообразования почек, включенных в исследовательскую базу

| Гистологический вариант | <i>n</i> | % |
|--|------------|------------|
| НБ | 168 | 74,7 |
| Почечно клеточная карцинома | 16 | 7,1 |
| Мезобластная нефрома | 7 | 3,1 |
| Светлоклеточная саркома почки | 6 | 2,7 |
| Другие доброкачественные новообразования почек (сосудистые опухоли, кисты) | 6 | 2,7 |
| Злокачественная рабдоидная опухоль почки | 5 | 2,2 |
| Метанефрогенная аденома | 5 | 2,2 |
| Ангиомиолипома | 5 | 2,2 |
| Другие ЗНО (саркома Юинга, синовиальная саркома, инфантильная фибросаркома, нейробластома) | 4 | 1,8 |
| Нефробластоматоз/нефрогенные остатки | 3 | 1,3 |
| Итого: | 225 | 100 |

В исследование согласно критериям включения вошли 168 (74,7%) пациентов с гистологически подтверждённым диагнозом НБ в возрасте от 1 до 192,2 месяца, которые получали терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 01 сентября 2019 г. по 01 июня 2024 г. (57 месяцев) (Таблица 11). Данное исследование является ретроспективным и моноцентровым.

3.2 Клиническая характеристика пациентов с нефробластомой

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

Общая характеристика больных НБ представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Общая характеристика пациентов с нефробластомой, включённых в исследование

| Признак | Латеральность НБ | | | | | |
|-----------------------------------|------------------|------|---------------|------|----------|------|
| | односторонняя | | билатеральная | | итого | |
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % |
| 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, см³ | | | | | | | |
| <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 |
| ЛТ | | | | | | |
| Да | 46 | 27,4 | 4 | 2,4 | 50 | 29,8 |
| Нет | 92 | 54,7 | 26 | 15,5 | 118 | 70,2 |

3.2.1 Клиническая презентация заболевания у пациентов с унилатеральной и метастатической нефробластомой

Большинство пациентов (118/138; 85,5%) имели клиническую симптоматику на момент дебюта заболевания. У 20/138 (14,5%) образование было выявлено случайно – при прохождении планового осмотра, обследования в рамках динамического наблюдения у больных с пороками развития или подозрении на СПО, а также самостоятельно родителями пациентов без наличия клинических жалоб.

У большинства детей основным клиническим признаком, указывающим на новообразование почек, было увеличение живота в размерах и/или наличие пальпируемого новообразования в брюшной полости ($n=85$; 61,5%); неспецифические общие симптомы – повышение температуры, слабость, недомогание, снижение веса и аппетита, болевой синдром (в области живота) – отмечались у 98 (71%) пациентов, гематурия наблюдалась у 20 (14,5%).

Ведущие клинические проявления у пациентов с НБ в зависимости от возраста представлены в таблице 13.

В возрастной группе от 0 до 2 лет ведущими клиническими проявлениями были увеличение живота в размерах и/или наличие новообразования в брюшной полости (22/40; 55%), случайная находка (10/40; 25%). В данной возрастной когорте у 6/40 (15%) пациентов установлена IV стадия заболевания.

Таблица 13 – Ведущие клинические проявления у пациентов с нефробластомой в зависимости от возраста

| Клиническое проявление | Возрастная группа | | | | | |
|--|--------------------|------------|--------------------|------------|---------------------------|------------|
| | 0-2 года (n=40) | | 2-4 года (n=34) | | 4 года и старше (n=64) | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Увеличенный в размерах живот и/или наличие новообразования в брюшной полости | 22 | 55 | 10 | 29,4 | 14 | 21,8 |
| Неспецифические общие симптомы | 3 | 7,5 | 11 | 32,4 | 12 | 18,8 |
| Гематурия | 4 | 10 | 6 | 17,6 | 2 | 3,1 |
| Болевой синдром | 1 | 2,5 | 6 | 17,6 | 27 | 42,2 |
| Итого | 40 | 100 | 34 | 100 | 64 | 100 |

В возрастной группе от 2 до 4 лет ведущими клиническими проявлениями также были увеличение живота в размерах и/или наличие новообразования в брюшной полости (10/34; 29,4%), однако здесь мы наблюдаем увеличение числа случаев с неспецифическими общими симптомами (10/34; 32,4%), гематурией (6/34; 17,6%) и болевым синдромом (6/34; 17,6%). У 10/34 (32,4%) пациентов установлена IV стадия заболевания.

В возрастной группе от 4 лет и старше ведущими клиническими проявлениями были болевой синдром (27/64; 42,2%), увеличение живота в размерах и/или наличие новообразования в брюшной полости (14/64; 21,8%) и неспецифические общие симптомы (12/64; 18,8%). У 19/64 (29,6%) пациентов установлена IV стадия заболевания.

Ведущим клиническим симптомом, явившимся поводом к обращению к врачу в возрастных группах от 0 до 2 лет и от 2 до 4 лет стало увеличение живота в размерах и/или наличие новообразования в брюшной полости, в возрастной группе от 4 лет и старше стал болевой синдром.

У большинства пациентов (115/138; 83,3%) диагноз НБ был установлен на основании клинического обследования и данных визуализационных методов исследования (КТ/МРТ, ультразвуковое исследование (УЗИ)). У 19/138 (13,7%)

больных – на основании гистологического исследования ткани первичной опухоли, после выполненной на первом этапе нефрэктомии.

Медиана времени от появления первых клинических признаков заболевания до постановки диагноза НБ составила 0,13 месяца (межквартильный размах 0,00-0,80 месяца). Медиана времени от постановки диагноза до начала терапии составила 0,36 месяца (межквартильный размах 0,23-0,69 месяца). Таким образом, интервал от момента верификации диагноза до начала лечения в исследуемой когорте был более продолжительным, чем интервал от появления первых симптомов до установления диагноза.

3.3 Прогностические факторы

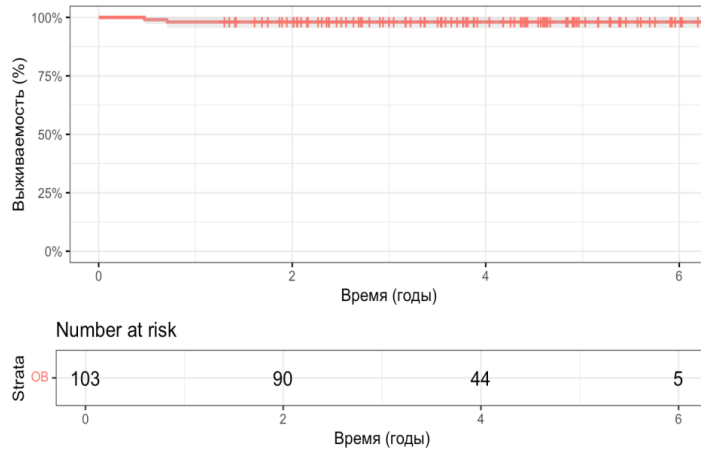
3.3.1 Анализ общей и бессобытийной выживаемости у пациентов с унилатеральной и метастатической нефробластомой

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).

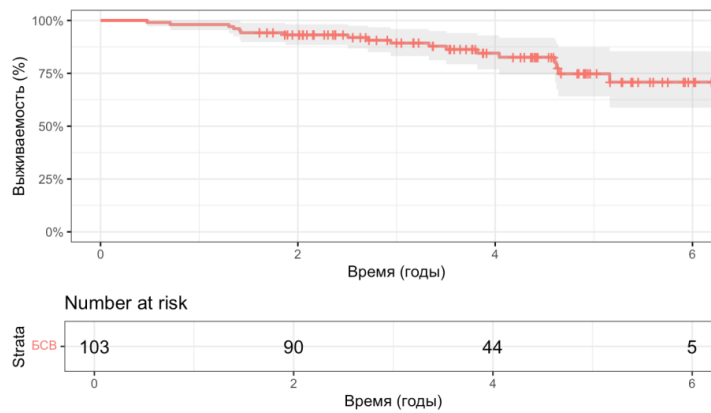
Пятилетняя ОВ и БСВ у больных с унилатеральной НБ составили 98,1% и 74,8%, соответственно. За время наблюдения среди 103 пациентов было зарегистрировано 12 (11,6%) случаев рецидивов либо прогрессирование по основному заболеванию.

В свою очередь у больных с метастатической стадией НБ показатели ОВ и БСВ составили 97,1% и 52,5%, соответственно. За время наблюдения среди 35 пациентов было зарегистрировано 11 (31,4%) случаев рецидивов либо прогрессирование по основному заболеванию.

Графически данная информация представлена на рисунках 3, 4, а также в таблицах 14, 15.



А.

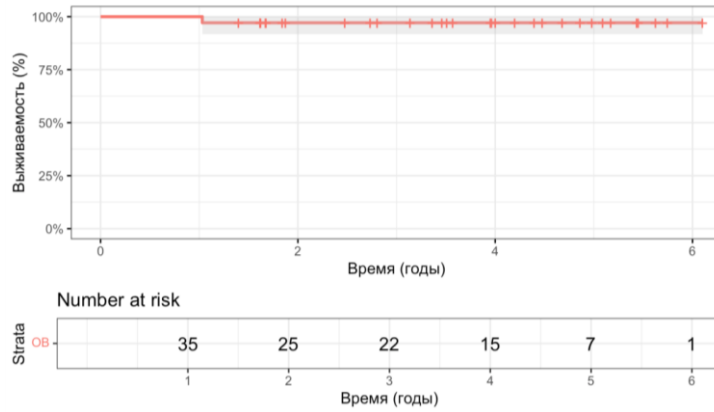


Б.

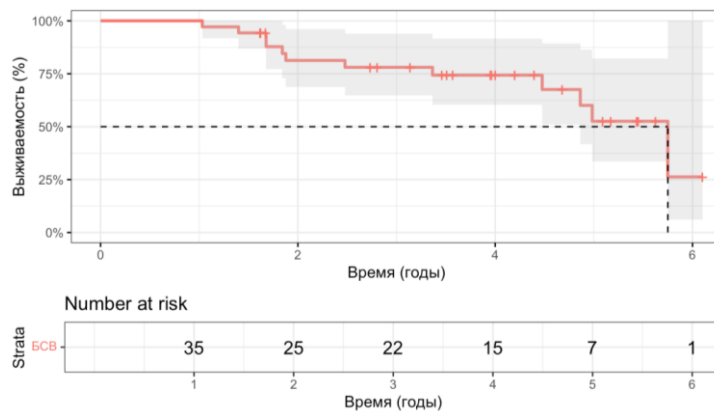
Рисунок 3 – График общей (А) и бесобытийной (Б) выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой

Таблица 14 – Общей и бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой по годам

| Период | ОВ, % | 95,0% ДИ | | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|-------|---------------|----------------|--------|---------------|----------------|
| | | <i>нижний</i> | <i>верхний</i> | | <i>нижний</i> | <i>верхний</i> |
| 1 год | 98,1 | 95,4 | 100 | 98,1 | 95,4 | 100 |
| 3 года | 98,1 | 95,4 | 100 | 89,3 | 83,2 | 95,9 |
| 5 лет | 98,1 | 95,4 | 100 | 74,8 | 64,1 | 87,2 |



А.



Б.

Рисунок 4 – График общей (А) и бесобытийной (Б) выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы

Таблица 15 – Общая и бесобытийная выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы по годам

| Период | ОВ, % | 95,0% ДИ | | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|-------|---------------|----------------|--------|---------------|----------------|
| | | <i>нижний</i> | <i>верхний</i> | | <i>нижний</i> | <i>верхний</i> |
| 1 год | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 3 года | 97,1 | 91,8 | 100 | 78 | 64,8 | 93,9 |
| 5 лет | 97,1 | 91,8 | 100 | 52,5 | 33,6 | 82,2 |

3.3.2 Прогностическое значение демографических характеристик

3.3.2.1 Анализ бессобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от пола

Среди 138 пациентов с НБ преобладали лица женского пола (83 девочки и 55 мальчиков, соотношение д:м составило 1,5:1), из которых 103/138 (74,6%) установлена унилатеральная НБ, относящаяся к стадиям I, II и III соответственно. Среди заболевших унилатеральной НБ также преобладали лица женского пола (58 девочек и 45 мальчиков, соотношение д:м составило 1,3:1). При оценке 5-летней БСВ значимых различий у пациентов с унилатеральной НБ в зависимости от пола отмечено не было (75,3% против 73,9% соответственно, ОР=1,14; 95% ДИ 0,45-2,9; $p<0,78$) (Рисунок 5, Таблица 16).

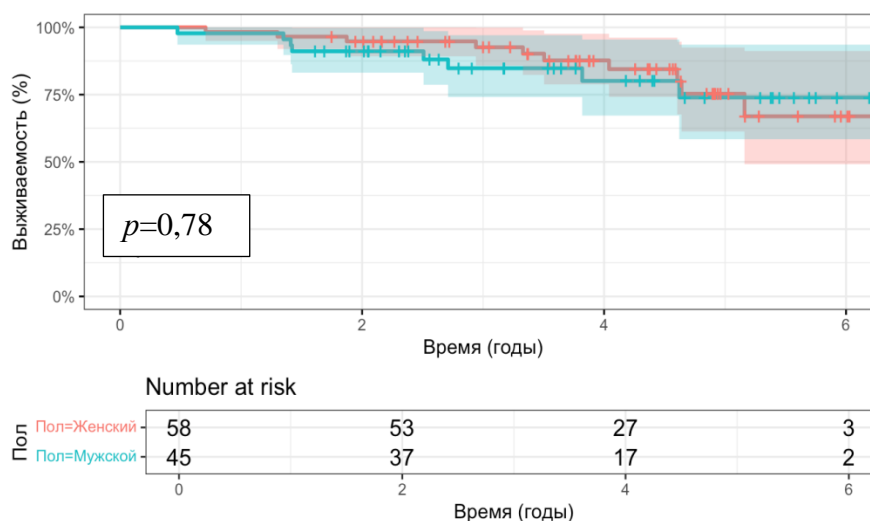


Рисунок 5 – Показатели бессобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от пола (красная линия – девочки, голубая линия – мальчики)

Таблица 16 – Показатели бессобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от пола

| Период | Пол | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|---------|--------|----------|---------|
| | | | нижний | верхний |
| 1 год | Женский | 98,3 | 95 | 100 |

| | | | | |
|--------|---------|------|------|------|
| 1 год | Мужской | 97,8 | 93,6 | 100 |
| 3 года | Женский | 92,6 | 85,8 | 99,9 |
| | Мужской | 84,8 | 74,1 | 97,1 |
| 5 лет | Женский | 75,3 | 61,3 | 92,5 |
| | Мужской | 73,9 | 58,4 | 93,6 |

3.3.2.2 Анализ бессобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от пола

Метастатическая стадия (IV) НБ была установлена 35/138 (25,4%) пациентам. В данной группе также преобладали лица женского пола (25 девочек и 10 мальчиков, соотношение д:м составило 2,5:1). При оценке 5-летней БСВ более низкие значения были выявлены у девочек (48,8% против 70% соответственно, ОР=0,78; 95% ДИ 0,21-2,94; $p<0,7$) (Рисунок 6, Таблица 17).

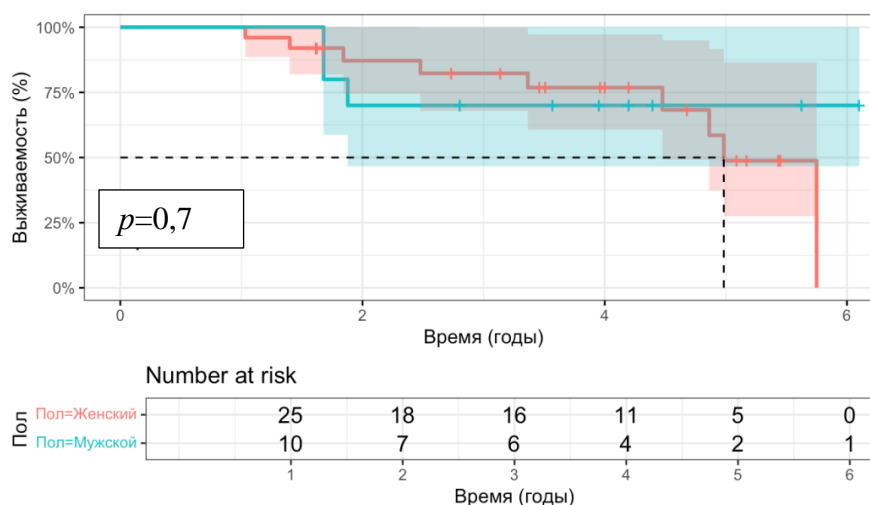


Рисунок 6 – Показатели бессобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от пола (красная линия – девочки, голубая линия – мальчики)

Таблица 17 – Показатели бессобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от пола

| Период | Пол | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|---------|--------|----------|---------|
| | | | нижний | верхний |
| 1 год | Женский | 100 | 100 | 100 |

| | | | | |
|--------|---------|------|------|------|
| 1 год | Мужской | 100 | 100 | 100 |
| 3 года | Женский | 82,3 | 67,9 | 99,8 |
| | Мужской | 70 | 46,7 | 100 |
| 5 лет | Женский | 48,8 | 27,5 | 86,5 |
| | Мужской | 70 | 46,7 | 100 |

3.3.3 Анализ бессобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от возраста

Медиана возраста на момент постановки диагноза унилатеральной НБ была равна 41,1 месяца (разброс – 1-192,2 месяца). Важно отметить, что наименьшая медиана возраста на момент постановки диагноза наблюдалась у пациентов с I стадией заболевания – 39,4 месяца (разброс – 1-132,9 месяца) и наибольшая – у пациентов с III стадией – 45,8 месяца (разброс – 3,1-192,2 месяца) (Таблица 18).

Таблица 18 – Медиана возраста у пациентов с унилатеральной нефробластомой на момент постановки диагноза в зависимости от стадии

| Стадия | Число пациентов (n=103) | | Медиана, месяцы | Минимальный возраст, месяцы | Максимальный возраст, месяцы |
|--------|-------------------------|------|-----------------|-----------------------------|------------------------------|
| | n, абс. | % | | | |
| I | 58 | 56,3 | 39,4 | 1 | 132,9 |
| II | 20 | 19,4 | 42,4 | 5,9 | 117 |
| III | 25 | 24,3 | 45,8 | 3,1 | 192,2 |

При оценке 5-летней БСВ более низкие значения были выявлены у пациентов в возрасте 4 года и старше по сравнению с пациентами возрастных групп 0-2 года и 2-4 года (64,4% против 81,6% и 80,4% соответственно, $p < 0,37$) (Рисунок 7, Таблица 19). При сравнении рисков для пациентов в группе от 2 до 4 лет $OR=0,37$; 95% ДИ 0,08-1,8, для пациентов в группе от 4 лет и старше $OR=1,05$; 95% ДИ 0,39-2,82.

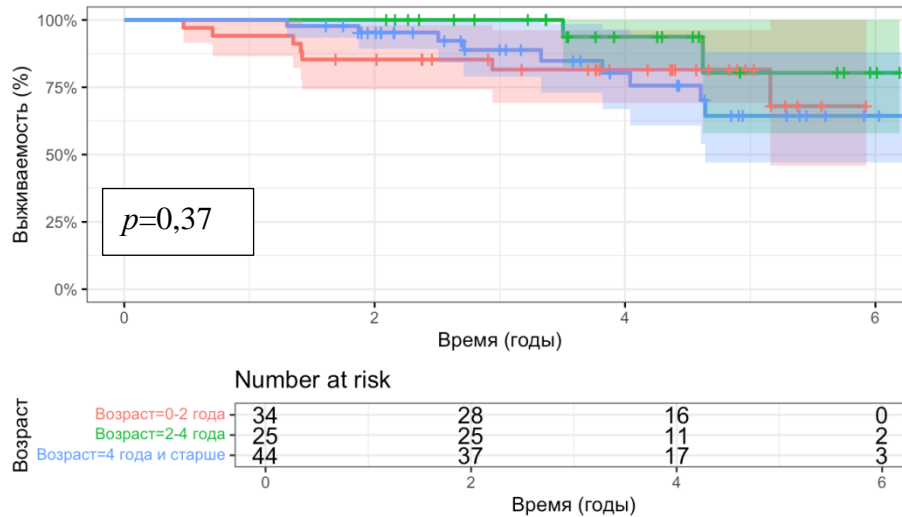


Рисунок 7 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от возраста (красная линия – 0-2 года, зеленая линия – 2-4 года, синяя линия – 4 года и старше)

Таблица 19 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от возраста

| Период | Возраст, годы | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|---------------|--------|----------|---------|
| | | | нижний | верхний |
| 1 год | 0-2 | 94,1 | 86,5 | 100 |
| | 2-4 | 100 | 100 | 100 |
| | 4 и старше | 100 | 100 | 100 |
| 3 года | 0-2 | 81,6 | 69,2 | 96,2 |
| | 2-4 | 100 | 100 | 100 |
| | 4 и старше | 88,9 | 78,9 | 100 |
| 5 лет | 0-2 | 81,6 | 69,2 | 96,2 |
| | 2-4 | 80,4 | 57,9 | 100 |
| | 4 и старше | 64,4 | 47,1 | 88 |

3.3.4 Анализ бесобытийной выживаемости пациентов

с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от возраста

Медиана возраста на момент постановки диагноза метастатической НБ была равна 54,1 месяца (разброс – 7,4-145,2 месяца). Также как и в группе пациентов с унилатеральной НБ при оценке 5-летней БСВ более низкие значения были выявлены у больных в возрасте 4 года и старше по сравнению с детьми

из возрастных групп 0-2 года и 2-4 года (43,2% против 83,3% и 58,3%, соответственно ($p<0,33$)) (Рисунок 8, Таблица 20). При сравнении рисков для пациентов в группе от 2 до 4 лет – ОР=1,33; 95% ДИ 0,12-15,08, а для пациентов в группе от 4 лет и старше – ОР=3,1; 95% ДИ 0,39-24,63.

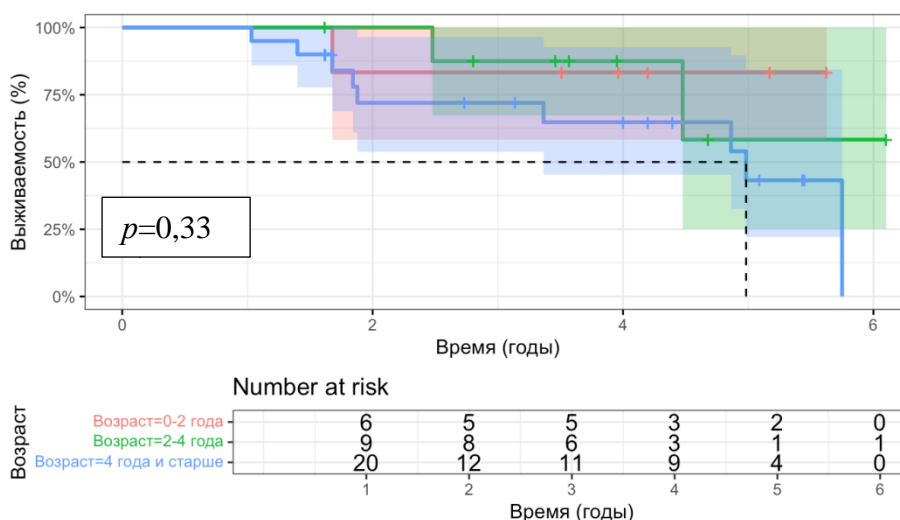


Рисунок 8 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от возраста (красная линия – 0-2 года, зеленая линия – 2-4 года, синяя линия – 4 года и старше)

Таблица 20 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от возраста

| Период | Возраст, годы | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|---------------|--------|----------|---------|
| | | | нижний | верхний |
| 1 год | 0-2 | 100 | 100 | 100 |
| | 2-4 | 100 | 100 | 100 |
| | 4 и старше | 100 | 100 | 100 |
| 3 года | 0-2 | 83,3 | 58,3 | 100 |
| | 2-4 | 87,5 | 67,3 | 100 |
| | 4 и старше | 72 | 53,8 | 96,4 |
| 5 лет | 0-2 | 83,3 | 58,3 | 100 |
| | 2-4 | 58,3 | 25,1 | 100 |
| | 4 и старше | 43,2 | 22,1 | 84,4 |

3.3.5 Прогностическое значение латеральности первичной опухоли у пациентов с унилатеральной нефробластомой

Примерно одинаковый процент заболевших отмечен в группах пациентов с локализацией опухоли слева – 56/103 (54,4%) и справа – 47/103 (45,6%). При оценке 5-летней БСВ лучшие значения были выявлены у пациентов с локализацией опухоли слева, чем справа – 79,9% против 73,5% соответственно; ОР=1,01; 95% ДИ 0,39-2,65, однако статистически значимых различий при проведении log-rank теста (p -value=0,98) получено не было (Рисунок 9, Таблица 21).

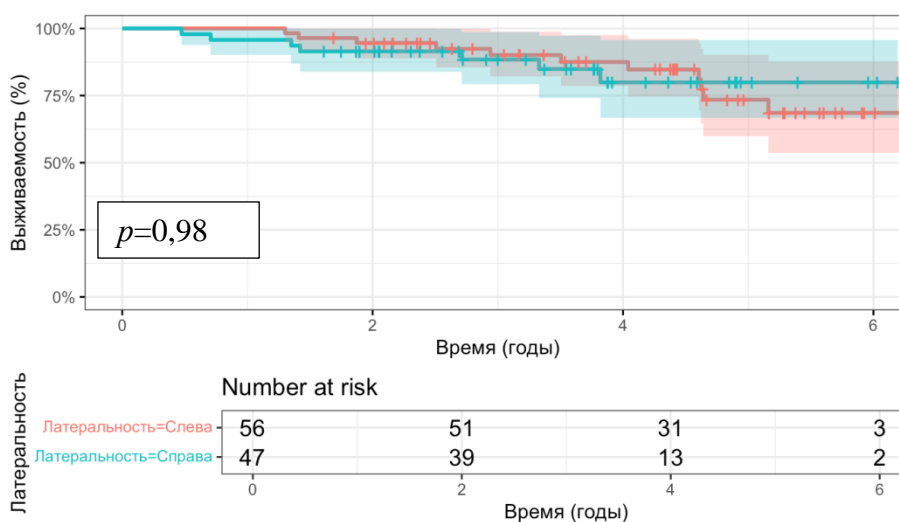


Рисунок 9 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от латеральности первичной опухоли (красная линия – локализация опухоли слева, голубая линия – локализация опухоли справа)

Таблица 21 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от латеральности первичной опухоли

| Период | Латеральность первичной опухоли | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|---------------------------------|--------|----------|---------|
| | | | нижний | верхний |
| 1 год | Слева | 100 | 100 | 100 |
| | Справа | 95,7 | 90,1 | 100 |
| 3 года | Слева | 90,1 | 82,2 | 98,8 |
| | Справа | 88,4 | 79,3 | 98,7 |

| | | | | |
|-------|--------|------|------|------|
| 5 лет | Слева | 73,5 | 59,9 | 90,2 |
| | Справа | 79,9 | 66,7 | 95,7 |

3.3.6 Прогностическое значение латеральности первичной опухоли у пациентов с метастатической нефробластомой

Примерно по одинаковому проценту заболевших пришлось на группу пациентов с локализацией опухоли слева – 20/35 (57,1%) и справа – 15/35 (42,9%). При оценке 5-летней БСВ более низкие значения были выявлены у пациентов с локализацией первичной опухоли справа, чем слева – 29,5% против 77,8% соответственно; ОР=1,91; 95% ДИ 0,6-6,07, однако статистически значимых различий при проведении log-rank теста (p -value=0,26) получено не было (Рисунок 10, Таблица 22).

За время наблюдения среди 15 пациентов с локализацией опухоли справа было зарегистрировано 12 (80%) случаев рецидива заболевания либо прогрессирования по основному заболеванию.

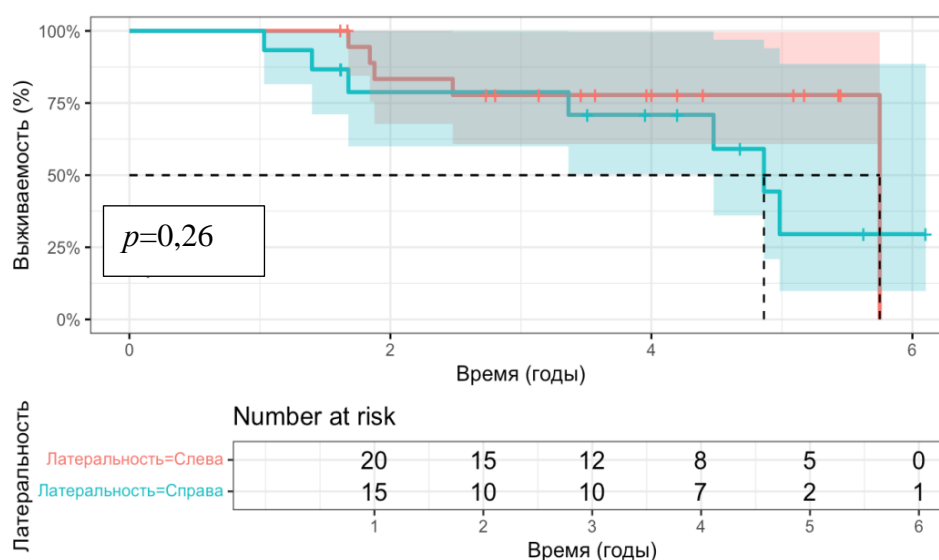


Рисунок 10 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от латеральности первичной опухоли (красная линия – локализация опухоли слева, голубая линия – локализация опухоли справа)

Таблица 22 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от латеральности первичной опухоли

| Период | Латеральность | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|---------------|--------|---------------|----------------|
| | | | <i>нижний</i> | <i>верхний</i> |
| 1 год | Слева | 100 | 100 | 100 |
| | Справа | 100 | 100 | 100 |
| 3 года | Слева | 77,8 | 60,8 | 99,6 |
| | Справа | 78,8 | 60 | 100 |
| 5 лет | Слева | 77,8 | 60,8 | 99,6 |
| | Справа | 29,5 | 9,9 | 88,6 |

3.3.7 Прогностическое значение объема первичной опухоли у пациентов с унилатеральной нефробластомой

Медиана объема опухоли при первичном обследовании у 103 пациентов с НБ со стадиями I, II, III составила 412,6 см³ (диапазон – 1,8-1583,6 см³). При проведении log-rank теста (p -value=0,024) для анализа БСВ в зависимости от объема первичной опухоли (более и менее 500 см³) получены статистически значимые различия. При оценке 5-летней БСВ более низкие значения были выявлены у пациентов с объемом первичной опухоли ≥ 500 см³ ($n=41$) по сравнению пациентами с объемом первичной опухоли < 500 см³ ($n=62$) – 59,6% против 85,9%, соответственно (OR=0,34; 95% ДИ 0,13-0,91) (Рисунок 11, Таблица 23).

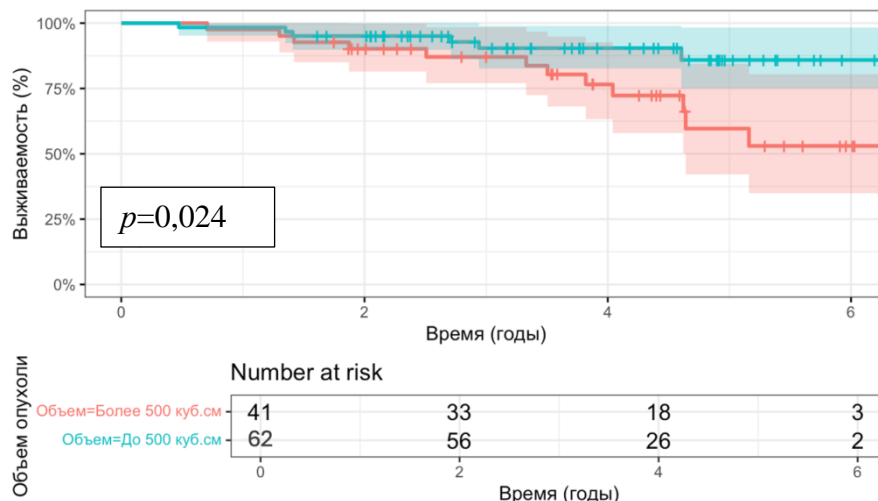


Рисунок 11 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от объема первичной опухоли (красная линия – объем первичной опухоли $>500 \text{ см}^3$, голубая линия – объем первичной опухоли $<500 \text{ см}^3$)

Таблица 23 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от объема первичной опухоли

| Период | Объем первичной опухоли, см^3 | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|--|--------|----------|---------|
| | | | нижний | верхний |
| 1 год | ≥ 500 | 97,6 | 93 | 100 |
| | < 500 | 98,4 | 95,2 | 100 |
| 3 года | ≥ 500 | 87,1 | 77 | 98,4 |
| | < 500 | 90,4 | 82,7 | 98,9 |
| 5 лет | ≥ 500 | 59,6 | 42,1 | 84,4 |
| | < 500 | 85,9 | 75,1 | 98,3 |

При сопоставлении двух групп пациентов с унилатеральной НБ, разделенных по объему первичной опухоли ($\geq 500 \text{ см}^3$ и $< 500 \text{ см}^3$), выявлены различия в гистологическом соотношении в соответствующих группах ($p=0,2$). Среди детей с объемом первичной опухоли $\geq 500 \text{ см}^3$ преобладали пациенты со смешанным 11/41 (26,8%) и регрессивным 11/41 (26,8%) вариантами НБ. Среди детей с объемом первичной опухоли $< 500 \text{ см}^3$ преобладали пациенты с регрессивным вариантом НБ – 16/62 (25,8%) и неанаплазированным типом – 12/62 (19,4%) (Таблица 24).

Таблица 24 – Гистологический вариант нефробластомы в зависимости от объема первичной опухоли (\geq и $<500 \text{ см}^3$) у пациентов с унилатеральной нефробластомой

| Характеристика | Объем $<500 \text{ см}^3$ | | Объем $\geq 500 \text{ см}^3$ | | P |
|--|---------------------------|------|-------------------------------|------|-----|
| | n=62 | % | n=41 | % | |
| Гистологический вариант | | | | | 0,2 |
| Бластемный | 5 | 8,1 | 4 | 9,8 | |
| Диффузная анаплазия | 1 | 1,6 | – | | |
| Кистозная частично дифференцированная НБ | 1 | 1,6 | – | | |
| Тотально-некротизированная НБ | 4 | 6,4 | 1 | 2,4 | |
| Стромальный | 11 | 17,7 | 7 | 17,1 | |
| Эпителиальный | 7 | 11,3 | 5 | 12,2 | |
| Смешанный | 5 | 8,1 | 11 | 26,8 | |
| Регрессивный | 16 | 25,8 | 11 | 26,8 | |
| НБ, неанаплазированный тип | 12 | 19,4 | 2 | 4,9 | |

За время наблюдения среди 41 пациентов с объемом первичной опухоли $\geq 500 \text{ см}^3$ было зарегистрировано 12 (29,2%) случаев рецидива заболевания либо прогрессирования по основному заболеванию, из которых 7/12 (58,3%) были со смешанным вариантом НБ. Среди 62 пациентов с объемом первичной опухоли $< 500 \text{ см}^3$ было зарегистрировано 6/62 (9,7%) случаев рецидива заболевания либо прогрессирования по основному заболеванию.

3.3.8 Прогностическое значение объема первичной опухоли у пациентов с метастатической нефробластомой

Медиана объема опухоли при первичном обследовании у 35 пациентов с IV стадией НБ составила $704,2 \text{ см}^3$ (диапазон – $22,4-1600,4 \text{ см}^3$). При проведении log-rank теста ($p\text{-value}=0,7$) для анализа БСВ в зависимости от объема первичной опухоли ($>$ и $< 500 \text{ см}^3$) статистически значимых различий получено не было. Однако при оценке 5-летней БСВ самые низкие показатели были у пациентов с объемом опухоли $\geq 500 \text{ см}^3$ ($n=21$) – 49,7% против 58,4% у больных с объемом

опухоли $<500 \text{ см}^3$ ($n=14$) ($OR=0,79$; 95% ДИ 0,25-2,52). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически подтвержденной связи между объемом первичной опухоли и БСВ в данной подгруппе, что, вероятно, связано с ограниченным числом наблюдений (Рисунок 12, Таблица 25).

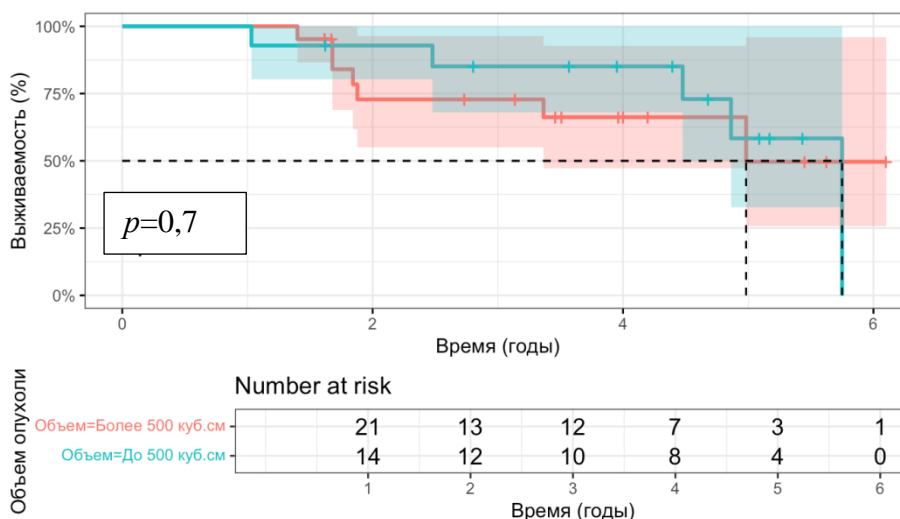


Рисунок 12 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от объема первичной опухоли (красная линия – объем первичной опухоли $\geq 500 \text{ см}^3$, голубая линия – объем первичной опухоли $< 500 \text{ см}^3$)

Таблица 25 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от объема первичной опухоли

| Период | Объем первичной опухоли, см^3 | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|--|--------|----------|---------|
| | | | нижний | верхний |
| 1 год | ≥ 500 | 100 | 100 | 100 |
| | < 500 | 100 | 100 | 100 |
| 3 года | ≥ 500 | 72,8 | 55 | 96,4 |
| | < 500 | 85,1 | 68 | 100 |
| 5 лет | ≥ 500 | 49,7 | 25,7 | 95,9 |
| | < 500 | 58,4 | 32,8 | 100 |

При сопоставлении двух групп пациентов с метастатической НБ, разделенных по объему первичной опухоли ($\geq 500 \text{ см}^3$ и $< 500 \text{ см}^3$), выявлены

различия в гистологическом соотношении в соответствующих группах ($p=0,2$). У пациентов с НБ с объемом первичной опухоли $\geq 500 \text{ см}^3$ преобладали пациенты со стромальным – 5/21 (23,8%) и регрессивным – 5/21 (23,8%) вариантами НБ. Среди больных с объемом первичной опухоли $< 500 \text{ см}^3$ преобладали пациенты с тотально-некротизированным вариантом НБ – 4/14 (28,6%) и эпителиальным вариантом НБ – 3/14 (21,4%) (Таблица 26).

Таблица 26 – Гистологический вариант нефробластомы в зависимости от объема первичной опухоли (\geq и $< 500 \text{ см}^3$) у пациентов с метастатической стадией нефробластомы

| Характеристика | $< 500 \text{ см}^3$ | | $\geq 500 \text{ см}^3$ | | <i>p</i> |
|-------------------------------|----------------------|------|-------------------------|------|----------|
| | <i>n=14</i> | % | <i>n=21</i> | % | |
| Гистологический вариант | | | | | 0,2 |
| Бластемный | 2 | 14,3 | 4 | 19 | |
| Диффузная анаплазия | 2 | 14,3 | – | | |
| Тотально-некротизированная НБ | 4 | 28,6 | 1 | 4,8 | |
| Стромальный | – | – | 5 | 23,8 | |
| Эпителиальный | 3 | 21,4 | – | – | |
| Смешанный | 1 | 7,1 | 2 | 9,5 | |
| Регрессивный | 2 | 14,3 | 5 | 23,8 | |
| НБ, неанаплазированный тип | – | – | 3 | 14,2 | |
| Фокальная анаплазия | | | 1 | 4,9 | |

3.3.9 Прогностическое значение локальной стадии заболевания у пациентов с унилатеральной нефробластомой

Среди 103 пациентов с унилатеральной НБ преобладали пациенты с 1-й локальной стадией – 58/103 (56,3%). Пациенты со 2-й стадией – 20/103 (19,4%) и с 3-й – 25/103 (24,3%) локальными стадиями заболевания составили относительно небольшие группы.

Однако при проведении анализа БСВ в зависимости от локальной стадии методом log-rank теста ($p\text{-value}=0,004$) получены статистически значимые различия (Рисунок 13, Таблица 27). При оценке 5-летней БСВ самые низкие

показатели были зарегистрированы у пациентов с 3-й локальной стадией – 51,4% против 69,4% и 93,6% у детей со 2-й и 1-й локальной стадиями, соответственно. 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.

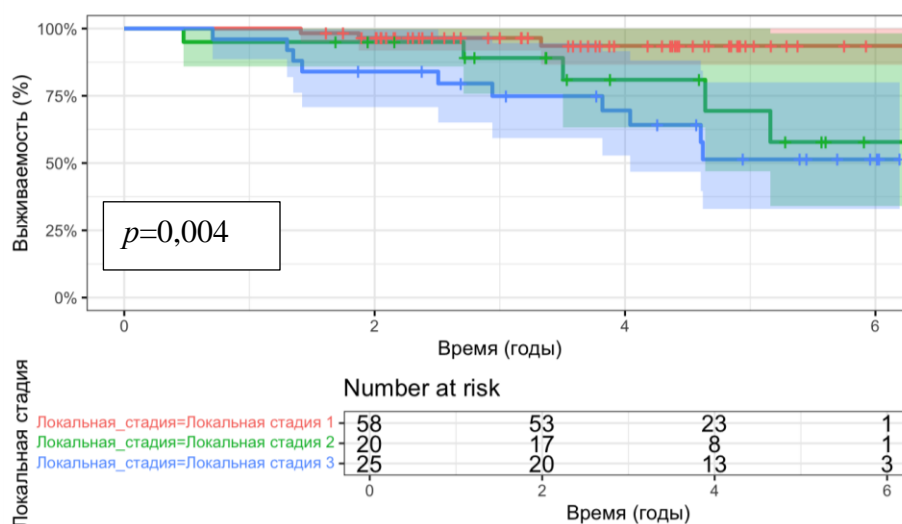


Рисунок 13 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от локальной стадии (красная линия – 1-я локальная стадия, зеленая линия – 2-я локальная стадия, синяя линия – 3-я локальная стадия)

Таблица 27 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от локальной стадии

| Период | Локальная стадия | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|------------------|--------|---------------|----------------|
| | | | <i>нижний</i> | <i>верхний</i> |
| 1 год | 1-я | 100 | 100 | 100 |
| | 2-я | 95 | 85,9 | 100 |
| | 3-я | 96 | 88,6 | 100 |
| 3 года | 1-я | 96,5 | 91,8 | 100 |
| | 2-я | 89,1 | 75,8 | 100 |
| | 3-я | 74,9 | 59,3 | 94,6 |
| 5 лет | 1-я | 93,6 | 86,5 | 100 |
| | 2-я | 69,4 | 47 | 100 |
| | 3-я | 51,4 | 33 | 80 |

За время наблюдения среди 25 пациентов с 3-й локальной стадией было зарегистрировано 10 (40%) случаев рецидива заболевания либо прогрессирования по основному заболеванию, из которых 3/10 (30%) были со смешанным вариантом НБ и 4/10 (40%) – с эпителиальным вариантом НБ.

3.3.10 Прогностическое значение локальной стадии заболевания у пациентов с метастатической нефробластомой

Среди пациентов с метастатической формой НБ преобладали больные с 3-й локальной стадией – 19/35 (54,3%), с 1-й локальной стадией было 12/35 (34,3%) пациентов. Численность детей со 2-й локальной стадией была небольшой – 4/35 (11,4%).

При анализе БСВ в зависимости от локальной стадии у пациентов с метастатической НБ методом log-rank теста статистически значимых различий не выявлено ($p=0,97$) (Рисунок 14, Таблица 28).

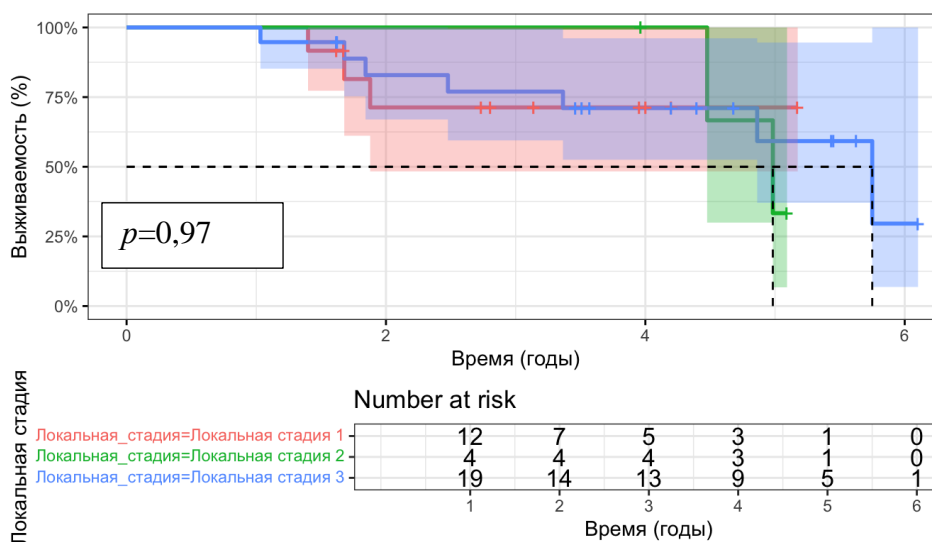


Рисунок 14 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от локальной стадии (красная линия – 1-я локальная стадия, зеленая линия – 2-я локальная стадия, синяя линия – 3-я локальная стадия)

Таблица 28 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от локальной стадии

| Период | Локальная_стадия | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|------------------|--------|---------------|----------------|
| | | | <i>нижний</i> | <i>верхний</i> |
| 1 год | 1-я | 100 | 100 | 100 |
| | 2-я | 100 | 100 | 100 |
| | 3-я | 100 | 100 | 100 |
| 3 года | 1-я | 71,3 | 48,3 | 100 |
| | 2-я | 100 | 100 | 100 |
| | 3-я | 77 | 59,5 | 99,6 |
| 5 лет | 1-я | 71,3 | 48,3 | 100 |
| | 2-я | 33,3 | 6,7 | 100 |
| | 3-я | 59,2 | 37,1 | 94,6 |

Наиболее низкие показатели 5-летней БСВ зарегистрированы у пациентов со 2-й локальной стадией – 33,3% по сравнению с 59,2% и 71,3% у больных с 3-й и 1-й локальными стадиями соответственно. При сравнении рисков для больных со 2-й локальной стадией $OR=0,94$ (95% ДИ 0,15-5,89) и для пациентов с 3-й локальной стадией $OR=0,85$ (95% ДИ 0,21-3,48). Указанные различия, вероятно, связаны с малочисленностью группы пациентов со 2-й локальной стадией, в которой было всего 4 пациента, причем у 2 из них отмечено ПЗ.

3.3.11 Прогностическое значение группы риска у пациентов с унилатеральной нефробластомой

Распределение по группам риска у пациентов с унилатеральной НБ было следующим. Группа низкого риска установлена у 6/103 (5,8%) больных, группа промежуточного риска – у 87/103 (84,5%) и группа высокого риска – у 10/103 (9,7%) пациентов.

При оценке 5-летней БСВ были выявлены следующие показатели: группа промежуточного риска – 73,3%, группа высокого риска – 75%. В группе низкого риска 5-летняя БСВ составила 100%.

При сравнении методом log-rank теста (p -value=0,4) статистически значимые различия не получены (OR=0; 95% ДИ 0–Inf) (Рисунок 15, Таблица 29). Отсутствие статистически значимых различий может быть обусловлено ограниченным размером выборки и гетерогенностью групп пациентов.

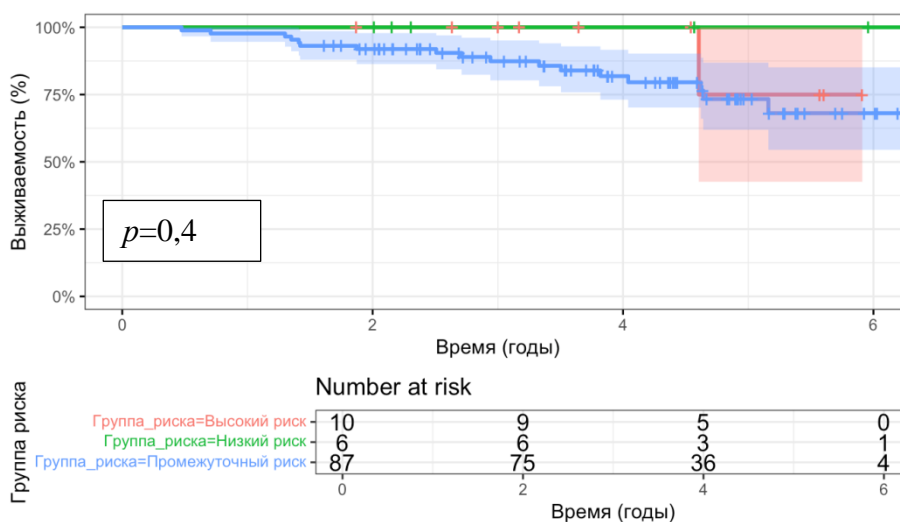


Рисунок 15 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от группы риска (красная линия – группа высокого риска, зеленая линия – группа низкого риска, синяя линия – группа промежуточного риска)

Таблица 29 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от группы риска

| Период | Группа риска | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|--------------------|--------|----------|---------|
| | | | нижний | верхний |
| 1 год | Высокий риск | 100 | 100 | 100 |
| | Низкий риск | 100 | 100 | 100 |
| | Промежуточный риск | 97,7 | 94,6 | 100 |
| 3 года | Высокий риск | 100 | 100 | 100 |
| | Низкий риск | 100 | 100 | 100 |
| | Промежуточный риск | 87,4 | 80,3 | 95,1 |
| 5 лет | Высокий риск | 75 | 42,6 | 100 |
| | Низкий риск | 100 | 100 | 100 |
| | Промежуточный риск | 73,3 | 61,9 | 86,9 |

3.3.12 Прогностическое значение группы риска у пациентов с метастатической нефробластомой

Распределение по группам риска у пациентов с метастатической НБ было следующим. Группа низкого риска установлена у 5/35 (14,3%) больных, группа промежуточного риска – у 22/35 (62,9%) и группа высокого риска – у 8/35 (22,9%) пациентов.

При оценке 5-летней БСВ выявлено, что наиболее низкий показатель наблюдался в группе промежуточного риска – 38,9%, тогда как в группах высокого и низкого риска он составил 62,9% и 66,7% соответственно (p -value=0,6) (Рисунок 16, Таблица 30). Худший прогноз в промежуточной группе, вероятно, обусловлен отсутствием полной хирургической ремиссии. В 21 случае из 22 выполнялась торакотомия с резекцией наиболее репрезентативного очага (очагов) в лёгких для определения дальнейшей тактики лечения, что не предполагало радикального удаления всех опухолевых очагов. По результатам гистологического исследования резецированных очагов у 8 пациентов выявлены жизнеспособные опухолевые клетки, что определило проведение последующей терапии по схеме Карбоплатин/Этопозид/Циклофосфамид/Доксорубицин. У остальных 14 пациентов в исследованном материале жизнеспособные опухолевые клетки отсутствовали либо преобладал некротический компонент, в связи с чем им была назначена терапия в режиме AVD. За время наблюдения события зафиксированы у 7 (31,8%) из 22 пациентов, из них у 3 отмечен рецидив основного заболевания, у 4 – прогрессирование метастатических очагов. Примечательно, что 4 из 7 пациентов с зарегистрированными событиями получали терапию по схеме AVD, что, вероятно, указывает на сохранение витальной опухолевой ткани за пределами исследованных очагов.

При сравнении рисков для пациентов группы низкого риска ОР=0,51; 95% ДИ 0,05-5,07, а для пациентов группы промежуточного риска ОР=1,34; 95% ДИ 0,35-5,19.

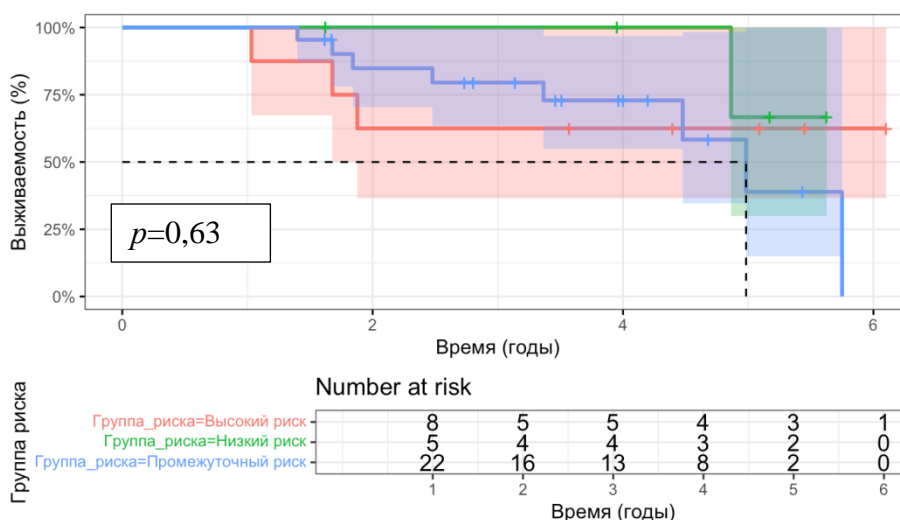


Рисунок 16 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от группы риска (красная линия – группа высокого риска, зеленая линия – группа низкого риска, синяя линия – группа промежуточного риска)

Таблица 30 – Показатели БСВ пациентов с метастатической НБ в зависимости от группы риска

| Период | Группа риска | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|---------------|--------|---------------|----------------|
| | | | <i>нижний</i> | <i>верхний</i> |
| 1 год | Высокий | 100 | 100 | 100 |
| | Низкий | 100 | 100 | 100 |
| | Промежуточный | 100 | 100 | 100 |
| 3 года | Высокий | 62,5 | 36,5 | 100 |
| | Низкий | 100 | 100 | 100 |
| | Промежуточный | 79,5 | 63,5 | 99,7 |
| 5 лет | Высокий | 62,5 | 36,5 | 100 |
| | Низкий | 66,7 | 30 | 100 |
| | Промежуточный | 38,9 | 15 | 100 |

3.4 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.

В условиях НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова начинали специфическую терапию 105/119 (88,2%) больных, остальные 14/119 (11,8%) пациентов начинали специфическую терапию в условиях региональных центров с последующей госпитализацией в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова для проведения одного из этапов лечения – ПХТ, локальный контроль, включающий хирургическое лечение, или ЛТ.

3.4.1 Анализ прогностического значения факторов терапии на выживаемость пациентов с унилатеральной нефробластомой

Из 87 пациентов с унилатеральной НБ у 49/87 (56,3%) установлена 1-я локальная стадия и по 19/87 (21,8%) случаев представлены 2-й и 3-й локальными стадиями соответственно.

При проведении анализа БСВ в зависимости от объема опухоли после ПХТ \geq и <500 см³ при сравнении методом log-rank теста (p -value=0,086) статистически значимые различия не получены. При оценке 5-летней БСВ более низкие значения были выявлены у пациентов с объемом опухоли после ПХТ ≥ 500 см³ ($n=12$) по сравнению с больными с объемом опухоли после ПХТ <500 см³ ($n=75$) – 36,5% против 77,3% 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 0,38 (95% ДИ 0,12-1,2) (Рисунок 17, Таблица 31). Отсутствие статистически значимых различий может быть обусловлено ограниченным размером выборки и гетерогенностью групп пациентов.

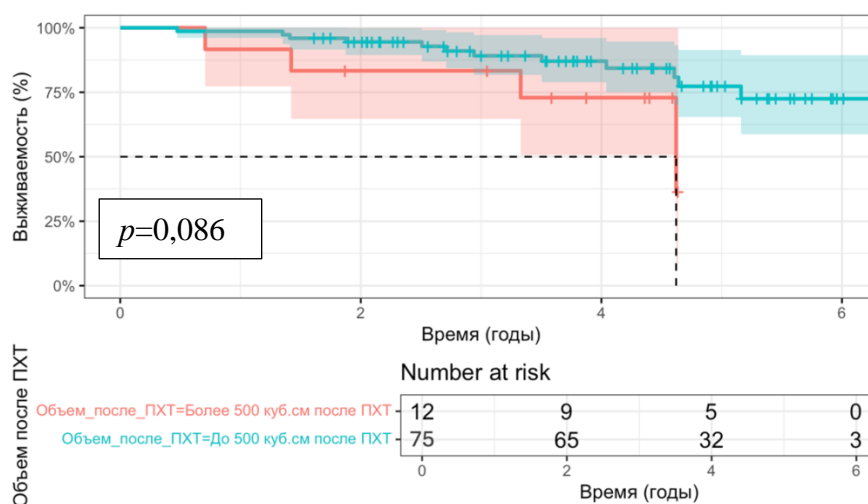


Рисунок 17 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от объема опухоли после химиотерапии (красная линия – опухоль $\geq 500 \text{ см}^3$, синяя линия – опухоль $<500 \text{ см}^3$)

Таблица 31 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от объема опухоли после химиотерапии

| Период | Объем опухоли после ПХТ, см^3 | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|--|--------|----------|---------|
| | | | нижний | верхний |
| 1 год | ≥ 500 | 91,7 | 77,3 | 100 |
| | <500 | 98,6 | 96,1 | 100 |
| 3 года | ≥ 500 | 83,3 | 64,7 | 100 |
| | <500 | 89,1 | 81,7 | 97,2 |
| 5 лет | ≥ 500 | 36,5 | 8,7 | 100 |
| | <500 | 77,3 | 65,4 | 91,4 |

Дополнительно проведен анализ БСВ в зависимости от локальной стадии заболевания и объема первичной опухоли после ПХТ. Сравнимые подгруппы были малочисленными, в связи с чем статистически значимых различий

не выявлено (Таблицы 32, 33). Вместе с тем, при оценке 5-летней БСВ наиболее низкие показатели отмечены у пациентов с 3-й локальной стадией и объемом опухоли после ПХТ $\geq 500 \text{ см}^3$ ($n=5$), где 5-летняя БСВ составила 0%, по сравнению с 83,3% и 100% у больных с 1-й и 2-й локальными стадиями соответственно при объеме опухоли после ПХТ $\geq 500 \text{ см}^3$.

Таблица 32 – Распределение пациентов в зависимости от локальной стадии заболевания и объема первичной опухоли после химиотерапии

| Объем опухоли после ПХТ, см^3 | Локальная стадия, <i>n</i> | | |
|---|----------------------------|-----|-----|
| | 1-я | 2-я | 3-я |
| ≥ 500 | 6 | 1 | 5 |
| < 500 | 44 | 17 | 14 |

Таблица 33 – Бесобытийная выживаемость пациентов в зависимости от локальной стадии заболевания и объема первичной опухоли после химиотерапии

| Период | Объем опухоли после ПХТ, см^3 | БСВ, % 1-я локальная стадия | | БСВ, % 2-я локальная стадия | | БСВ, % 3-я локальная стадия | |
|--------|--|--------------------------------|--|--------------------------------|--|--------------------------------|--|
| | | % | <i>p-value</i> (<i>log-rank test</i>) | % | <i>p-value</i> (<i>log-rank test</i>) | % | <i>p-value</i> (<i>log-rank test</i>) |
| | | | | | | | |
| 1 год | ≥ 500 | 100 | 0,38 | 100 | 0,62 | 80 | 0,14 |
| | < 500 | 100 | | 94,1 | | 100 | |
| 3 года | ≥ 500 | 100 | | 100 | | 60 | |
| | < 500 | 95,2 | | 86,9 | | 77,9 | |
| 5 лет | ≥ 500 | 83,3 | | 100 | | 0 | |
| | < 500 | 95,2 | | 64,4 | | 57,7 | |

Медиана сокращения первичной опухоли после ПХТ среди пациентов с унилатеральной НБ ($n=87$) составила 62%. Распределение больных в зависимости от медианы сокращения первичной опухоли после ПХТ было следующим: 43/87 (49,4%) пациента $\geq 62\%$ и 44/87 (50,6%) $< 62\%$. При сравнении методом *log-rank* теста ($p\text{-value}=0,94$) статистически значимые различия не получены ($OR=0,96$; 95% ДИ

0,35-2,61). Пятилетняя БСВ составила 57,8% у пациентов с сокращением опухоли <62% и 54,3% у больных с её сокращением $\geq 62\%$ (Рисунок 18, Таблица 34).

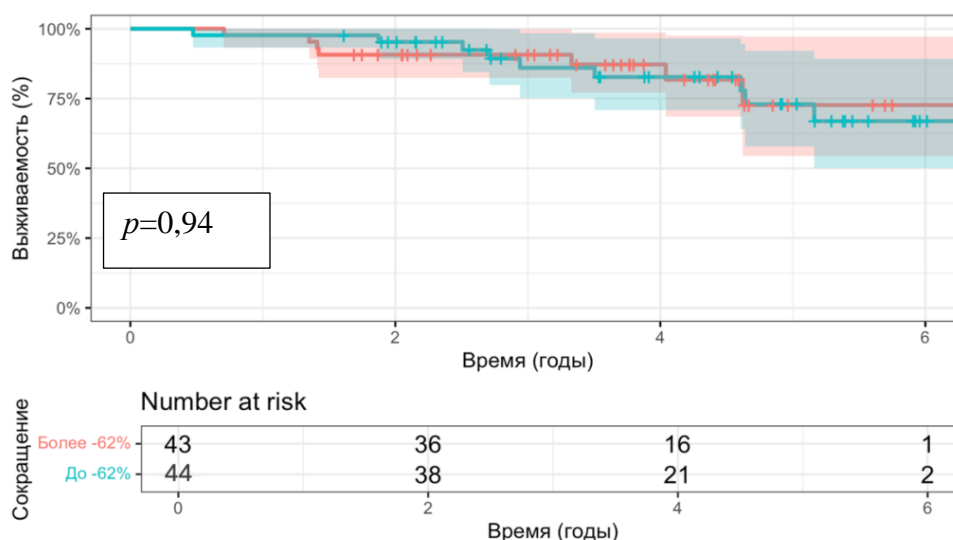


Рисунок 18 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от медианы сокращения первичной опухоли после химиотерапии (красная линия – медиана сокращения первичной опухоли после химиотерапии <62%, синяя линия – медиана сокращения первичной опухоли после химиотерапии $\geq 62\%$)

Таблица 34 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой в зависимости от медианы сокращения первичной опухоли после химиотерапии < или $\geq 62\%$

| Период | Медиана сокращения объема опухоли после ПХТ | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|---|--------|----------|---------|
| | | | нижний | верхний |
| 1 год | <62% | 97,7 | 93,3 | 100 |
| | $\geq 62\%$ | 97,7 | 93,3 | 100 |
| 3 года | <62% | 86 | 75,2 | 98,4 |
| | $\geq 62\%$ | 90,7 | 82,4 | 99,8 |
| 5 лет | <62% | 73 | 57,8 | 92,1 |
| | $\geq 62\%$ | 72,7 | 54,3 | 97,2 |

При анализе результатов также учитывались локальная стадия заболевания и медианы сокращения первичной опухоли после ПХТ (Таблица 35). Выявлено, что у пациентов со 2-й локальной стадией и уменьшением объема первичной

опухоли <62% ($n=14$) 5-летняя БСВ составила 53,4%, что значительно ниже, чем у больных с той же стадией, но уменьшением объема первичной опухоли $\geq 62\%$ ($n=5$), у которых этот показатель достиг 100%. При сравнении методом log-rank теста (p -value=0,12) статистически значимые различия не получены.

Таблица 35 – Бесобытийная выживаемость пациентов в зависимости от локальной стадии заболевания и медианы сокращения объема первичной опухоли после химиотерапии

| Период | Медиана сокращения объема опухоли после ПХТ | БСВ, % 1-я локальная стадия | | БСВ, % 2-я локальная стадия | | БСВ, % 3-я локальная стадия | |
|--------|---|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| | | % | <i>p</i> -value (log-rank test) | % | <i>p</i> -value (log-rank test) | % | <i>p</i> -value (log-rank test) |
| 1 год | <62% | 100 | 0,73 | 92,3 | 0,22 | 100 | 0,24 |
| | $\geq 62\%$ | 100 | | 100 | | | |
| 3 года | <62% | 95 | | 83,1 | | 76,2 | |
| | $\geq 62\%$ | 96,4 | | 100 | | 70 | |
| 5 лет | <62% | 95 | | 53,4 | | 61 | |
| | $\geq 62\%$ | 90,8 | | 100 | | 26,2 | |

Кроме того, отмечена худшая 5-летняя БСВ в группе пациентов с 3-й локальной стадией заболевания и уменьшением объема первичной опухоли $\geq 62\%$ ($n=10$) – 26,2% по сравнению с 61% у больных с 3-й локальной стадией и уменьшением объема первичной опухоли <62% ($n=9$). При сравнении методом log-rank теста (p -value=0,24) статистически значимые различия не получены (OR=2,33 (95% ДИ 0,55-9,94)). За время наблюдения за 10 пациентами с уменьшением объема первичной опухоли $\geq 62\%$ у 5 (50%) из них зафиксированы события – 2 метастатических прогрессирования по основному заболеванию и 3 метастатических рецидива основного заболевания.

3.4.2 Анализ прогностического значения факторов терапии на выживаемость пациентов с метастатической нефробластомой

В анализ включено 32 пациента, учитывая, что 3 пациента с метастатической НБ на первом этапе выполнено хирургическое лечение. Из 32 пациентов с метастатической стадией НБ у 12 (37,5%) установлена 1-я локальная стадия, у 4 (12,5%) – 2-я стадия и у 16 (50%) – 3-я.

При проведении анализа БСВ в зависимости от объема опухоли после ПХТ более и менее 500 см³ при сравнении методом log-rank теста (p -value=0,032) были получены статистически значимые различия. При оценке 5-летней БСВ более низкие значения были выявлены у пациентов с объемом опухоли после ПХТ ≥ 500 см³ ($n=4$) по сравнению с больными с объемом опухоли после ПХТ < 500 см³ ($n=28$) – 37,5% против 57,3%, соответственно. Для пациентов с объемом опухоли после ПХТ < 500 см³ по сравнению с больными с объемом ≥ 500 см³ OR=0,19 (95% ДИ 0,03-1) (Рисунок 19, Таблица 36). Следует учитывать ограниченный размер выборки пациентов с объемом опухоли после ПХТ > 500 см³ ($n=4$), у двух из которых зафиксировано метастатическое прогрессирование основного заболевания в период наблюдения.

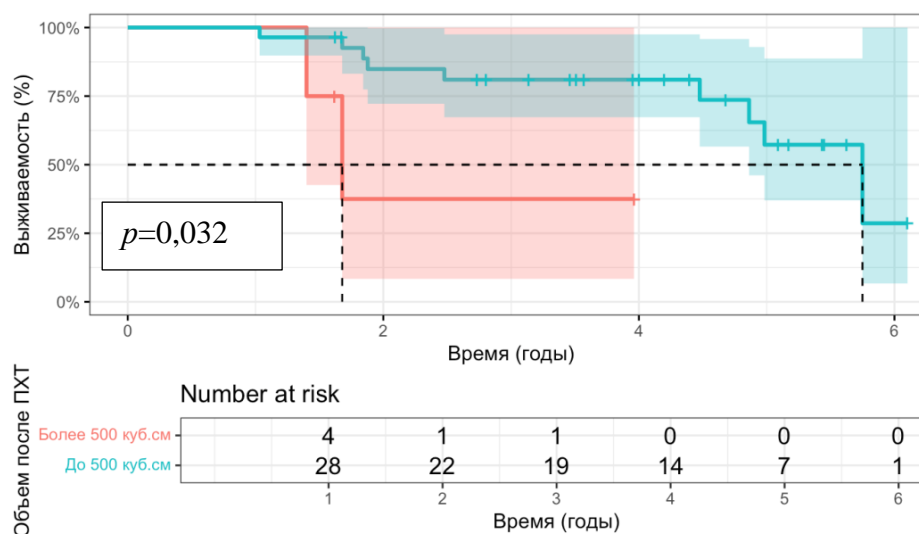


Рисунок 19 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от объема опухоли после химиотерапии \geq и < 500 см³ (красная линия – объем опухоли после химиотерапии ≥ 500 см³, синяя линия – объем опухоли после химиотерапии < 500 см³)

Таблица 36 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от объема опухоли после химиотерапии \geq и <500 см³

| Период | Объем опухоли после ПХТ, см ³ | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|--|--------|---------------|----------------|
| | | | <i>нижний</i> | <i>верхний</i> |
| 1 год | ≥ 500 | 100 | 100 | 100 |
| | < 500 | 100 | 100 | 100 |
| 3 года | ≥ 500 | 37,5 | 8,4 | 100 |
| | < 500 | 81 | 67,3 | 97,5 |
| 5 лет | ≥ 500 | 37,5 | 8,4 | 100 |
| | < 500 | 57,3 | 37 | 88,7 |

Медиана сокращения первичной опухоли после ПХТ у пациентов с метастатической НБ составила 71%. Распределение больных было одинаковым – по 16 пациентов в группах с медианой сокращения первичной опухоли после ПХТ $\geq 71\%$ и $< 71\%$. При оценке 5-летней БСВ худшие показатели наблюдались у больных с медианой сокращения первичной опухоли после ПХТ $\geq 71\%$ – 40,4% по сравнению с пациентами, у которых сокращение первичной опухоли было $< 71\%$ – 68,6%. При сравнении методом log-rank теста (p -value=0,19) статистически значимые различия не получены (ОР=2,42; 95% ДИ 0,62-9,38) (Рисунок 20, Таблица 37).

Связи между сокращением первичной опухоли и гистологическим типом у пациентов с IV стадией не выявлено ($p=0,5622$).

За время наблюдения в группе пациентов с сокращением первичной опухоли $\geq 71\%$ отмечено 7 (43,4%) событий: у 2 пациентов метастатический рецидив по основному заболеванию и у 5 – метастатическое прогрессирование по основному заболеванию.

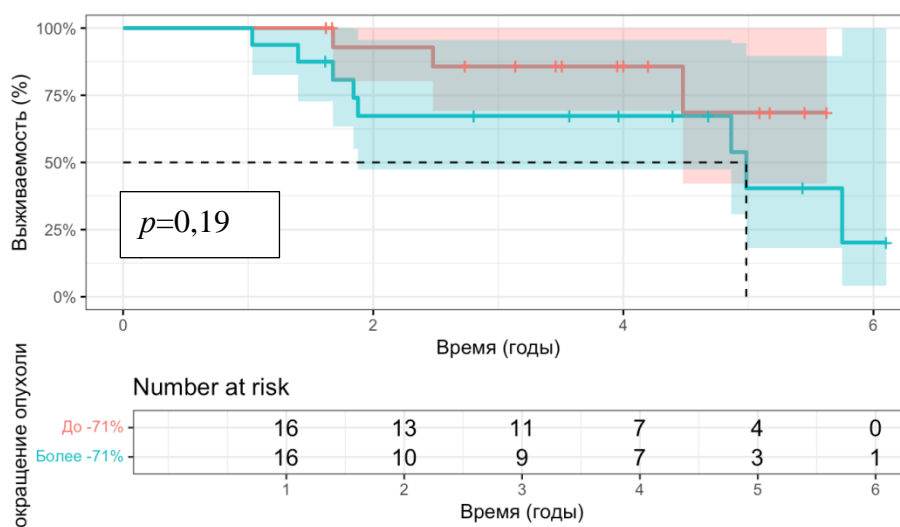


Рисунок 20 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от медианы сокращения первичной опухоли после химиотерапии (красная линия – медиана сокращения первичной опухоли после химиотерапии <71%, синяя линия – медиана сокращения первичной опухоли после химиотерапии >71%)

Таблица 37 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы в зависимости от медианы сокращения первичной опухоли после химиотерапии

| Период | Медиана сокращения первичной опухоли | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|--------------------------------------|--------|----------|---------|
| | | | нижний | верхний |
| 1 год | <71% | 100 | 100 | 100 |
| | ≥71% | 100 | 100 | 100 |
| 3 года | <71% | 85,7 | 69,2 | 100 |
| | ≥71% | 67,3 | 47,4 | 95,6 |
| 5 лет | <71% | 68,6 | 42,1 | 100 |
| | ≥71% | 40,4 | 18,2 | 89,6 |

3.5 Хирургический этап терапии пациентов с нефробластомой

Хирургическое лечение проведено 138 пациентам с односторонней НБ, из которых 19/138 (13,8%) хирургическое вмешательство выполнено на первом этапе, 119/138 (86,2%) больным операция проведена в рамках локального контроля после предоперационной ПХТ. У пациентов с локализованной стадией

оперативное вмешательство осуществлялось на 5-6-й неделе терапии, больным с метастатической стадией и 2 детям с унилатеральной НБ, ассоциированной с СПО, операция проводилась на 7-8-й неделе. Хирургический доступ во всех наблюдаемых случаях был реализован посредством срединной лапаротомии. Результаты оперативных вмешательств независимо от объема предшествующей терапии ($n=138$, 100%) характеризуются достижением тотального удаления первичной опухоли (R0-резекция) в 120 (86,9%) случаях, микроскопически нерадикальной резекцией (R1) – в 18 (13,1%).

Проведен анализ объема хирургического лечения у 87/103 (84,5%) пациентов с унилатеральной НБ, получивших на первом этапе предоперационную ХТ. Оперативное вмешательство в данной когорте было выполнено в 87 (100%) случаях, из них радикальная операция на первичной опухоли (R0) была проведена в 80 (92%) наблюдениях, у 7 (8%) пациентов объем лучшей операции оценивался как R1. Органосохраняющая операция выполнена всего в 3 (3,5%) случаях, 84 (96,5%) больным проведена нефрэктомия. Всем 7 больным с объемом операции R1 по результатам патоморфологического исследования установлена 3-я локальная стадия, из которых у 1/7 был констатирован разрыв капсулы опухоли, возникший интраоперационно. За время наблюдения у 3/7 (42,8%) пациентов был зарегистрирован рецидив либо прогрессирование по основному заболеванию.

Также проведен анализ объема хирургического лечения у 32/35 (91,4%) пациентов с метастатической НБ, получивших на первом этапе предоперационную ХТ. Оперативное вмешательство на первичной опухоли было выполнено во всех случаях – 32 (100%), из них радикальная операция на первичной опухоли (R0) проведена в 27 (84,4%) наблюдениях, у 4 (12,5%) пациентов объем лучшей операции оценивался как R1, в 1 (3,1%) случае объем лучшей операции оценивался как Rx, учитывая, что характер и объем оперативного вмешательства не был известен, однако согласно гистологическому заключению первичная опухоль соответствовала 2-й локальной стадии, на момент последнего наблюдения данных за рецидив основного заболевания у пациента нет. Во всех случаях выполнена нефрэктомия.

Среди 35 пациентов с метастатической НБ оперативное вмешательство в объеме удаления метастазов в легких выполнено в 31/35 (88,5%) случае, у 4/35 (11,5%) пациентов оно не проводилось в связи с полным ответом на проводимую ПХТ. Торакотомия выполнена в 27/31 (87,1%) случаях и торакоскопия у 4/31 (12,9%) пациентов.

3.5.1 Хирургический этап терапии пациентов с нефробластомой, получивших хирургическое вмешательство на первом этапе

Анализ объема хирургического лечения у 19/138 (13,8%) пациентов с НБ, получивших хирургическое вмешательство на первом этапе: 16 (84,2%) из них относились к пациентам с локализованной стадией заболевания и 3 (15,8%) – к больным с метастатической стадией НБ. Принимая во внимание выборку пациентов, анализ проведен без разделения на группы по распространенности заболевания. Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ в группе пациентов, получившие на первом этапе хирургическое лечение, составила 22 месяца (диапазон – 1-192,2 месяца). Медиана объема опухоли – 312,1 см³ (диапазон – 1,8-1600,4 см³). Соотношение девочки:мальчики – 2,16:1 (13 (68,4%) девочек и 6 (31,6%) мальчиков). В зависимости от латеральности поражения НБ была представлена 12 (63,2%) случаями справа и 7 (36,8%) слева. Основными показаниями для выполнения оперативного вмешательства на первом этапе были возраст до 6 месяцев – 6 (31,5%) случаев, возраст старше 10 лет – 2 (10,5%), объем опухоли <200 см³ – 4 (21%), рентгенологические характеристики разрыва капсулы опухоли – 1 (5,3%) пациент, макрогематурия – 6 (31,5%), из которых 2 пациентам была проведена 1 неделя специфической терапии по схеме VA, однако ввиду продолжающейся макрогематурии выполнена операция. Из 19 пациентов радикальная операция на первичной опухоли (R0) была выполнена в 13 (68,4%) случаях, у 6 (31,6%) больных объем лучшей операции оценивался как R1. Из 6 пациентов с объемом оперативного вмешательства R1 3 (50%) были с IV стадией, у всех (n=6) установлена 3-я локальная стадия. У большинства больных преобладал следующий гистологический

вариант – неанаплазированный тип НБ – 17/19 (89,5%) и у 2 пациентов, получивших по 1 неделе ПХТ в режиме VA, установлен смешанный вариант НБ. Распределение по локальным стадиям по результатам гистологического заключения было следующим: 1-я – 8/19 (42,1%) пациентов, 2-я – 2/19 (10,5%) и 3-я локальная стадия выявлена у 9/19 (47,3%) детей. В исследуемой когорте пациентов 5-летняя ОВ и БСВ составили 100% и 76,6% соответственно (Рисунок 21, Таблица 38). За время наблюдения у 3/19 (15,8%) пациентов был зарегистрирован метастатический рецидив по основному заболеванию.

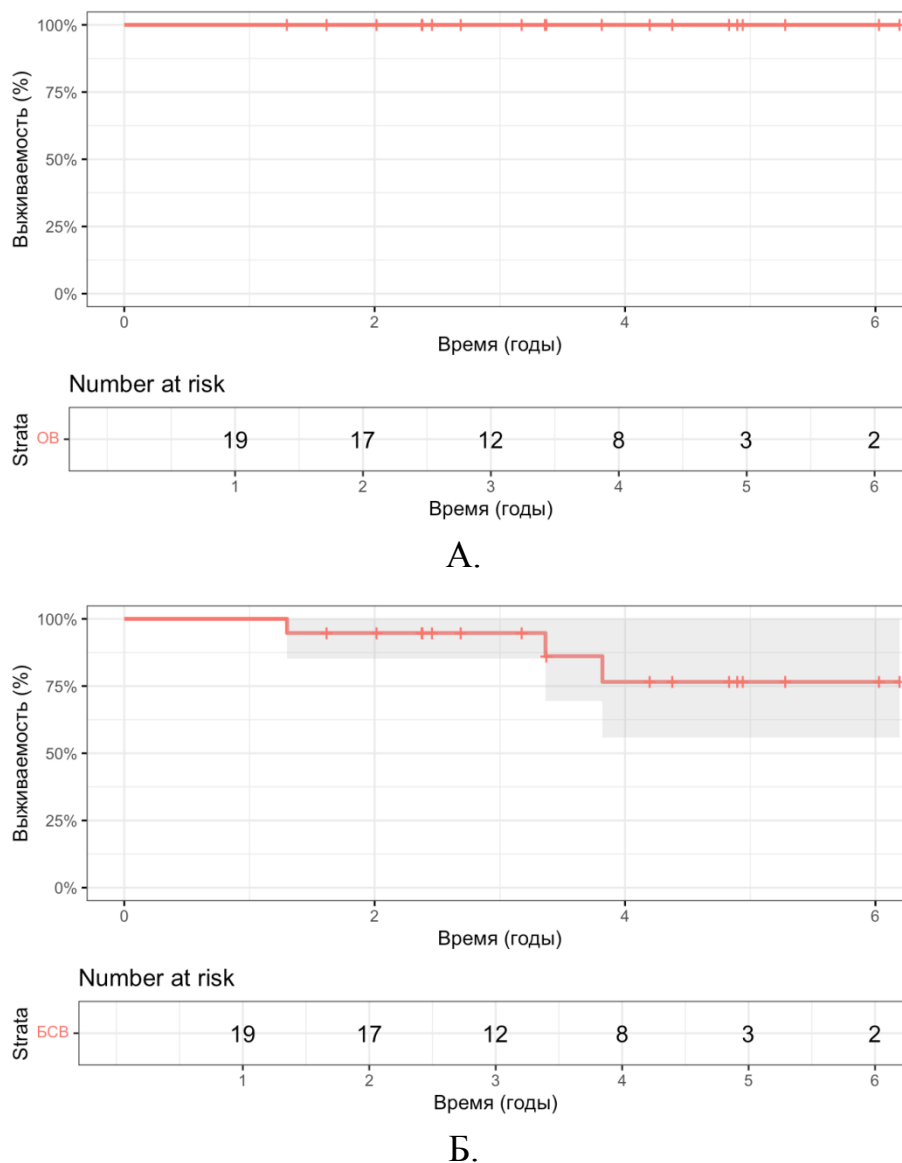


Рисунок 21 – Показатели общей (А) и бессобытийной (Б) выживаемости пациентов с нефробластомой, получивших хирургическое лечение на первом этапе терапии

Таблица 38 – Показатели бесобытийной выживаемости пациентов с нефробластомой, получивших хирургическое лечение на первом этапе терапии

| Период | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|--------|---------------|----------------|
| | | <i>нижний</i> | <i>верхний</i> |
| 1 год | 100,0 | 100,0 | 100 |
| 3 года | 94,7 | 85,2 | 100 |
| 5 лет | 76,6 | 55,8 | 100 |

3.6 Лучевая терапия

ЛТ проведена 46/138 (33,3%) пациентам с односторонней НБ, из которых 22/46 (47,8%) были с унилатеральной НБ и 3-й локальной стадией, у 24/46 (52,2%) больных выявлена метастатическая стадия НБ.

С унилатеральной НБ и 3-й локальной стадией было 25 пациентов, ЛТ как этап локального контроля выполнена у 22. Трём больным ЛТ не проведена, учитывая, что 1 из них имел прогрессирование основного заболевания и ЛТ ему уже проводилась во 2-й линии терапии и 2 пациента относились к группе низкого риска (один ребёнок с тотально-некротизированным вариантом НБ и еще один – с кистозной частично дифференцированной НБ). Оба случая были обсуждены с соруководителем протокола Umbrella SIOP RTSG 2016 профессором Норбетом Графом.

Распределение по группам риска было следующим: 2 (9,1%) пациента относились к группе высокого риска (бластемный вариант НБ) и 20 (90,9%) – к группе промежуточного риска. Третья локальная стадия установлена 7 (31,8%) больным, учитывая объем хирургического вмешательства (R1) и 15 (68,2%) пациентам за счет метастатического поражения региональных ЛУ. ЛТ на фланк проводилась во всех случаях (100%): левый фланк – 11, правый фланк – 11. Во всех случаях у пациентов, относящихся к группе промежуточного риска, выполнялось облучение фланка с захватом парааортальных ЛУ, суммарная очаговая доза (СОД) составила 14,4 Гр/8 фракций, у 1 больного дополнительно выполнен буст в дозе 10,8 Гр за 6 фракций на макроскопическую остаточную

опухоль, общая СОД составила 25,2 Гр. Двум пациентам, относящимся к группе высокого риска, выполнялось облучение фланка с захватом парааортальных ЛУ, СОД составила 25,2 Гр/14 фракций. За время наблюдения у 6/22 (27,2%) пациентов был зарегистрирован метастатический рецидив по основному заболеванию, у 1/22 (4,5%) больного – локальный рецидив по основному заболеванию и у 2/22 (9,1%) пациентов наблюдалось метастатическое прогрессирование по лёгким. Пятилетняя БСВ в анализируемой когорте пациентов составила 49,2% (Рисунок 22, Таблица 39).

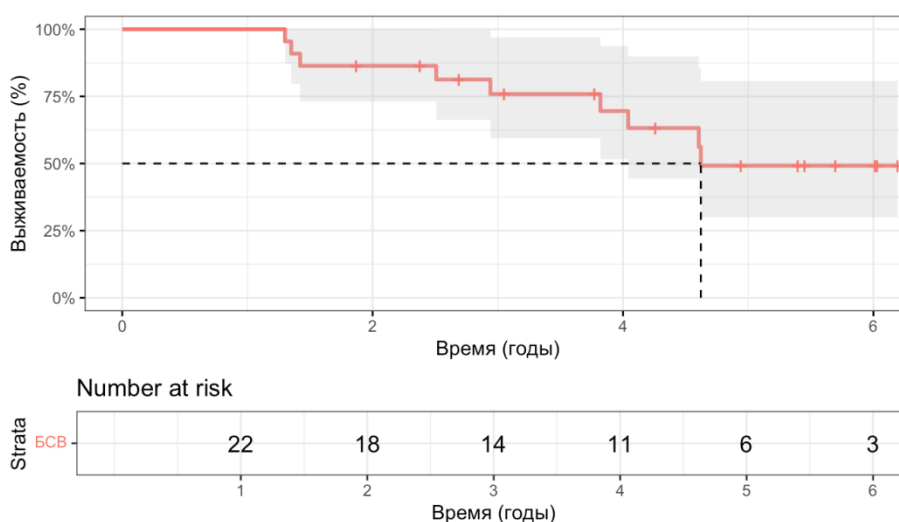


Рисунок 22 – Анализ бессобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой и 3-й локальной стадией, получивших лучевую терапию на фланк

Таблица 39 – Анализ бессобытийной выживаемости пациентов с унилатеральной нефробластомой и 3-й локальной стадией, получивших лучевую терапию на фланк

| Период | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|--------|---------------|----------------|
| | | <i>нижний</i> | <i>верхний</i> |
| 1 год | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| 3 года | 75,9 | 59,4 | 96,9 |
| 5 лет | 49,2 | 29,9 | 80,7 |

Из 35 пациентов с метастатической НБ ЛТ проведена в 24 (68,5%) случаях. У 11 (31,5%) больных ЛТ не выполнялась по следующим причинам: у 5/11 (45,4%) больных установлена 1-я локальная стадия, из которых у 4 детей зафиксирован ПО по метастазам в лёгких и 1 пациент был с первичной гистологией, соответствующей фокальной анаплазии, а метастаз в лёгком соответствовал тотально-некротизированному варианту НБ. У 2/11 (18,2%) больных установлена 2-я локальная стадия с тотально-некротизированным вариантом НБ в метастазе в лёгком, у 2/11 (18,2%) пациентов – 3-я локальная стадия с тотально-некротизированным вариантом НБ первичной опухоли и метастазом в лёгком, и у 2/11 (18,2%) детей с 3-й локальной стадией, относящихся к группе высокого риска, отмечалось метастатическое прогрессирование, в связи с чем ЛТ на лёгкие и ложе опухоли проведены в рамках второй линии ПХТ.

Среди 24 пациентов, получивших ЛТ у 15 (62,5%) установлена 3-я локальная стадия, у 7 (29,2%) – 1-я и у 2 (8,3%) – 2-я локальная стадия.

У 9/24 (37,5%) больных ЛТ проведена только на лёгкие, из них 7 (77,8%) пациентов получили СОД 12 Гр, учитывая, что гистологически относились к группе промежуточного риска, и 2 (22,2%) ребёнка получили СОД 15 Гр, учитывая, что гистологически они относились к группе высокого риска.

Из 15 пациентов с метастатической НБ и 3-й локальной стадией одному (6,7%) проведена ЛТ только на лёгкие в СОД 12 Гр, учитывая, что гистологически первичная опухоль относилась к группе низкого риска, а метастаз в лёгком – к группе промежуточного риска; у 9 (60%) больных первичная опухоль относилась к группе промежуточного риска, из них только у 2 пациентов была выявлена витальная опухоль в метастазе в лёгком, в связи с чем 7 детям выполнялось облучение фланка с захватом парааортальных ЛУ, СОД составила 14,4 Гр/8 фракций и 2 пациентам одномоментно проведена ЛТ на фланк и лёгкие (СОД 12 Гр), 5 (33,3%) детям проведено облучение фланка в сочетании с парааортальными ЛУ в СОД 25,2 Гр/14 фракций, из них 1 пациенту одномоментно проведена ЛТ на фланк и лёгкие в СОД 15 Гр, учитывая, что все они относились к группе высокого риска.

За время наблюдения у 3/24 (12,5%) больных был зарегистрирован метастатический рецидив по основному заболеванию, у 4/24 (16,7%) пациентов – метастатическое прогрессирование по лёгким. Пятилетняя БСВ в анализируемой когорте пациентов составила 62,1% (Рисунок 23, Таблица 40).

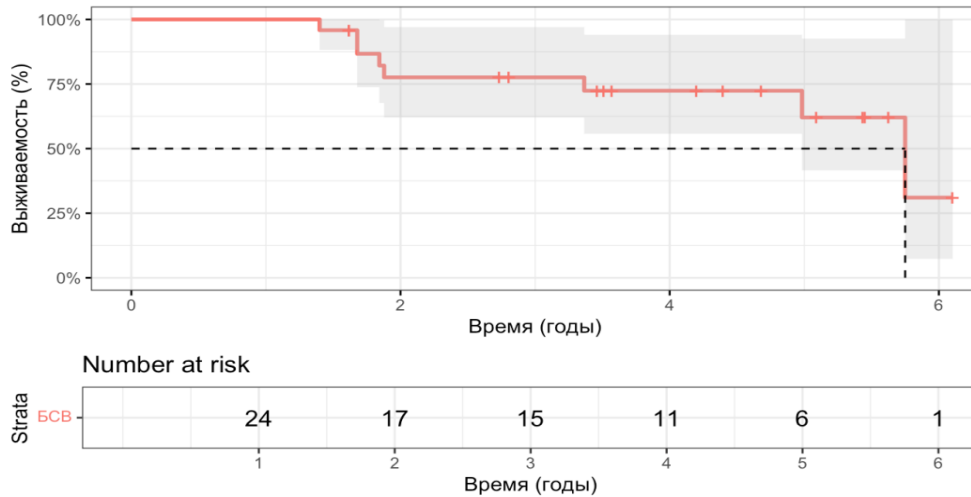


Рисунок 23 – Анализ бессобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы, получивших лучевую терапию на фланк ± лёгкие

Таблица 40 – Анализ бессобытийной выживаемости пациентов с метастатической стадией нефробластомы, получивших лучевую терапию на фланк ± лёгкие

| Период | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|--------|---------------|----------------|
| | | <i>нижний</i> | <i>верхний</i> |
| 1 год | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| 3 года | 77,6 | 62,0 | 97,0 |
| 5 лет | 62,1 | 41,6 | 92,6 |

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

В период с 1 сентября 2019 г. по 1 июня 2024 г. (57 месяцев) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России получили лечение 30/168 (17,9%) пациентов с БПП и гистологически подтверждённой

НБ/нефробластоматозом. Общая характеристика пациентов с БПП представлена в таблице 41.

Таблица 41 – 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 |

| <i>ХТ (вторая линия) для пациентов с локализованной стадией, n=24</i> | | |
|--|----|------|
| Да | 12 | 50 |
| Нет | 12 | 50 |
| <i>Операция</i> | | |
| Двусторонняя нефронсберегающая | 22 | 73,3 |
| Односторонняя нефрэктомия + нефронсберегающая на контралатеральной почке | 8 | 26,7 |
| <i>Объем операции</i> | | |
| R0 | 24 | 80 |
| R1 | 6 | 20 |
| <i>СПО (исследовано, n=29)</i> | | |
| <i>WT1</i> | 6 | 20,7 |
| <i>TRIM28</i> | 4 | 13,9 |
| Спектр синдрома Беквита–Видемана | 10 | 34,5 |
| <i>CDC73</i> | 1 | 3,4 |
| <i>BRCA2</i> | 1 | 3,4 |
| <i>REST</i> | 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 30 пациентов с БПП у 23 больных были выявлены СПО, у 7 пациентов признаков СПО не установлено. С учетом высокой частоты ассоциации билатеральной НБ с наследственными формами заболевания проведен сравнительный анализ ряда клинических характеристик в группах пациентов с и без СПО. Медиана возраста на момент постановки диагноза у пациентов с СПО составила 25 месяцев (разброс – 2,4-56,2 месяца), а у больных без СПО – 30 месяцев (разброс – 12,6-51,1 месяца).

При сравнении выживаемости пациентов в зависимости от возраста 5-летнего БСВ для пациентов старше 4 лет составила 100%, а для детей в возрасте 0-2 года – 75% (Рисунок 24). При сравнении методом log-rank теста (p -value=0,64) статистически значимые различия не получены. ОР для пациентов в возрасте 2-4 года составило 1,2 (95% ДИ 0,17-8,51).

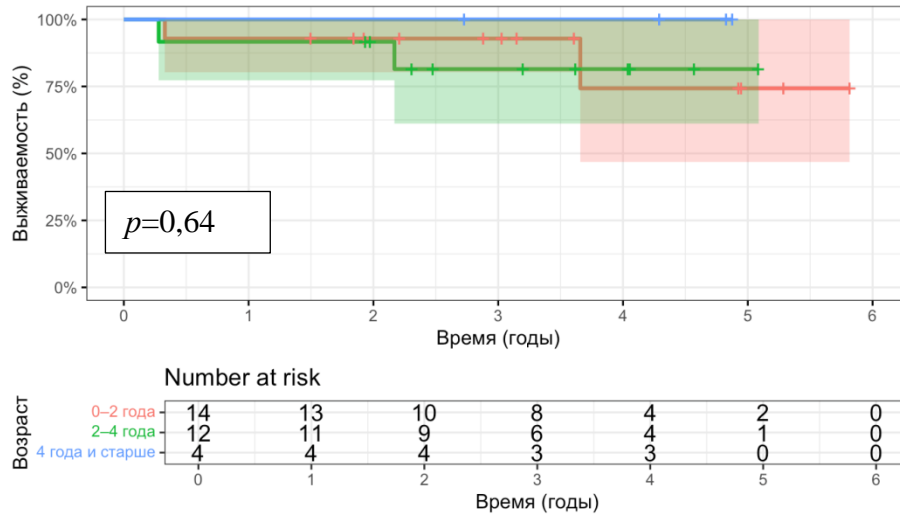


Рисунок 24 – Бессобытийная выживаемость пациентов с билатеральным поражением почек в зависимости от возраста (красная линия – 0-2 года, зеленая линия – 2-4 года, синяя линия – 4 года и старше)

Распределение по полу было следующим: 18 (60%) девочек и 12 (40%) мальчиков. При сравнении выживаемости пациентов в зависимости от пола при оценке 5-летней БСВ для девочек составила 77,8%, для мальчиков – 90,9% (Рисунок 25). При сравнении методом log-rank теста (p -value=0,52) статистически значимые различия не получены. ОР=0,48 (95% ДИ 0,05-4,69).

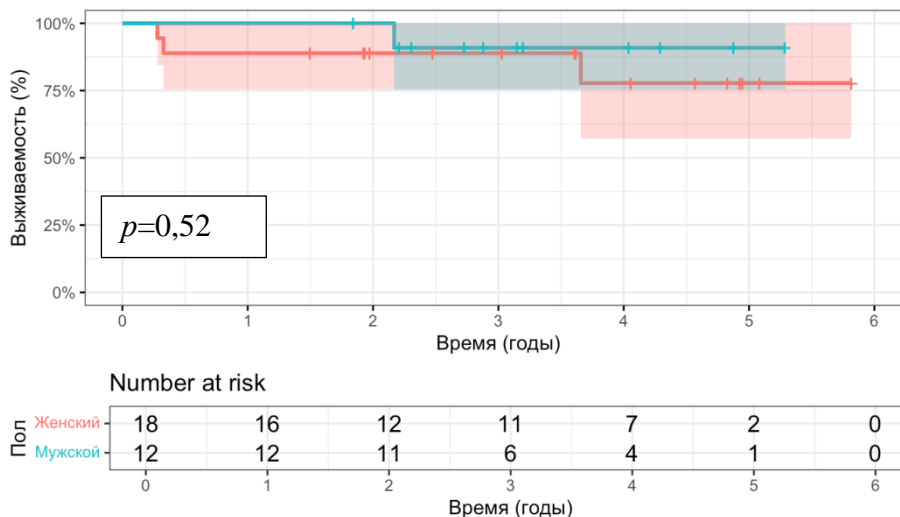


Рисунок 25 – Бессобытийная выживаемость пациентов с билатеральным поражением почек в зависимости от пола (красная линия – девочки, синяя линия – мальчики)

Медиана возраста на момент первых клинических проявлений у пациентов с СПО составила 19 месяцев (разброс – 1-55,9 месяца), без СПО – 30 месяцев (разброс – 12-51 месяц). У большинства детей основным клиническим признаком, указывающим на новообразование почек, было увеличение живота в размерах и/или наличие новообразования в брюшной полости ($n=20$, 66,6%), интоксикационный синдром, включая лихорадку, болевой синдром отмечались у 11 (36,7%) пациентов, гематурия – у 2 (6,7%) детей. У 8 (26,7%) больных было бессимптомное течение заболевания (случайная находка при обследовании ребёнка по иному поводу и/или в рамках наблюдения за пороками развития).

При проведении обследования у пациентов с БПП у 24/30 (80%) установлена V (локализованная) стадия заболевания, у 6/30 (20%) – IV стадия (метастатическое поражение легких).

Медиана объема опухоли (оценка объема, в случае множественных узлов в почке она проводилась по наиболее таргетному очагу) среди всех пациентов с БПП: слева – 92 см³, справа – 134 см³. После 6 недель ПХТ медиана объема опухоли составила слева 16 см³, справа – 48 см³. При этом медиана сокращения объема опухоли слева была 54%, а справа – 64%.

После 6 недель по схеме VA 12/24 (50%) пациентам невозможно было выполнить локальный контроль (нефронсберегающую операцию), в связи с чем проводились дополнительные курсы ПХТ по схеме VA и Carbo/Eto согласно протоколу UMBRELLA SIOP RTSG 2016. При сравнении двух групп пациентов (1-я группа ($n=18$) – больные (включая детей с IV стадией), которым проведено хирургическое лечение после 6 недель ПХТ и 2-я группа ($n=12$) – пациенты, которым выполнены дополнительные курсы ПХТ до хирургического лечения) отмечено, что медиана сокращения объема опухоли после 6 недель ПХТ в рамках первой линии была лучше у пациентов 1-й группы: слева – 78 см³/справа – 75 см³ против слева – 39 см³/справа – 43 см³. Однако при сравнении методом log-rank теста (p -value=0,11) статистически значимых различий получено не было. При оценке динамики и сравнении с размерами первичной опухоли почек у пациентов 2-й группы на фоне проводимой терапии отмечалось дальнейшее ее сокращение,

медиана сокращения слева составила – 64 см³, справа – 60 см³. Важно отметить, что у 2/12 (16,7%) больных отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения размеров опухоли, оба пациента были со стромальным вариантом НБ с двух сторон.

Всем больным проведен хирургический этап лечения. Нефронсберегающие операции выполнены 22/30 (73,3%) пациентам и 8/30 (26,7%) – односторонняя радикальная нефрэктомия и контралатеральная органосохраняющая операция. Анефрирования не было ни у одного из больных. На основании гистологического исследования объемы операции расценены как R0 у 24 (80%) пациентов и R1 у 6 (20%), все они после нефронсберегающей операции. Гистологические варианты опухолей почек представлены в таблице 42. Важно отметить, что у 20/30 (66,7%) пациентов НБ развилась на фоне нефробластоматоза, а у 9/30 (30%) больных была установлена НБ с контралатеральным нефробластоматозом, у 1/30 (3,3%) пациента при гистологическом исследовании опухоли участков нефробластоматоза не выявлено.

Таблица 42 – Гистологические варианты опухолей почек у пациентов с билатеральным поражением почек

| Гистологический вариант | Справа (абс, %) | Слева (абс, %) |
|--------------------------------|------------------------|-----------------------|
| Бластемный | 3 (10%) | 2 (6,7%) |
| Диффузная анаплазия | 2 (6,7%) | 0 |
| Нефробластоматоз | 3 (10%) | 6 (20%) |
| Стромальный | 6 (20%) | 5 (17%) |
| Эпителиальный | 7 (23%) | 6 (20%) |
| Смешанный | 2 (6,7%) | 2 (6,7%) |
| Регрессивный | 7 (23%) | 5 (17%) |
| Тотально-некротизированный | 0 | 3 (10%) |
| Неизвестно | 0 | 1 (3,3%) |
| Итого | 30 (100%) | 30 (100%) |

В большинстве случаев у пациентов установлена 1-я локальная стадия: справа – в 22 (73%) случаях и слева – в 24 (80%) (таблица 43).

Таблица 43 – Локальная стадия у пациентов с билатеральным поражением почек

| Локальная стадия | Латеральность | |
|------------------|---------------|----------|
| | справа | слева |
| 1-я | 22 (73,3%) | 24 (80%) |
| 2-я | 1 (3,4%) | 2 (6,6%) |
| 3-я | 7 (23%) | 3 (10%) |
| Не указано | | 1 (3,4%) |

При сравнении выживаемости пациентов в зависимости от локальной стадии 5-летняя БСВ для пациентов с 1-й и 3-й локальной стадиями составила 86,8% и 85,7% соответственно, а для 2-й локальной стадии – 66,7% ($p < 0,093$). Один больной с *WT1*-ассоциированным синдромом со 2-й локальной стадией погиб в раннем послеоперационном периоде (на 7-е сутки от операции) вследствие тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) (Рисунок 26). ОР для пациентов со 2-й локальной стадией составило 5,37 (95% ДИ 0,69-343,11), а для пациентов с 3-й локальной стадией – 2,33 (95% ДИ 0,15-37,25).

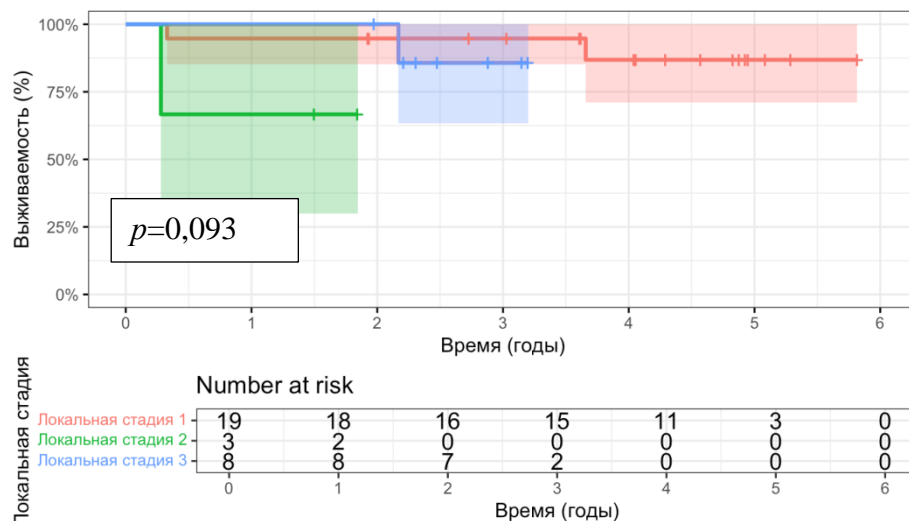


Рисунок 26 – Бессобытийная выживаемость пациентов с билатеральным поражением почек в зависимости от локальной стадии (красная линия – 1-я локальная стадия, зеленая линия – 2-я локальная стадия, синяя линия – 3-я локальная стадия)

При сравнении методом log-rank теста выживаемости пациентов с БПП в зависимости от группы риска статистически значимые различия не получены (p -value=0,3). При оценке 5-летней БСВ низкие показатели наблюдались у пациентов промежуточной группы ($n=24$) – 77,2% по сравнению с высокой группой риска – 100% ($n=6$). Вероятнее всего это связано с неоднородностью оцениваемых групп (Рисунок 27).

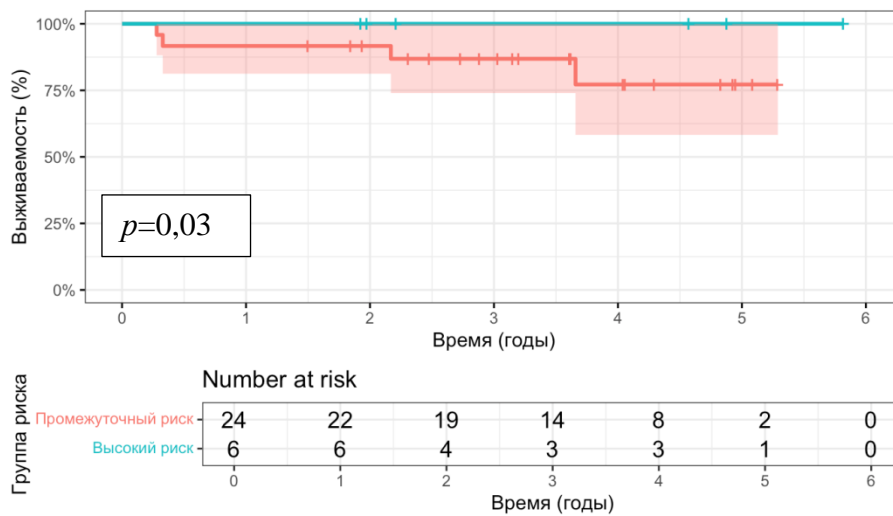


Рисунок 27 – Бессобытийная выживаемость пациентов с билатеральным поражением почек в зависимости от группы риска (красная линия – промежуточная группа риска, синяя линия – высокая группа риска)

Принимая во внимание, что пациенты с БПП в большинстве случаев ассоциированы с СПО, на первом этапе 28/30 (93,3%) больным выполнено МГИ методом NGS панели СПО. Использовалась ДНК из лимфоцитов периферической крови, одному пациенту с подозрением на *WT1*-ассоциированный синдром выполнена MLPA, при этом также использовалась ДНК из лимфоцитов периферической крови. Родители ещё одного пациента отказались от проведения МГИ. Диагностика спектра синдромов Беквита–Видемана основывается на клинических симптомах и подтверждается с помощью МГИ. Клинические признаки спектра синдрома Беквита–Видемана имелись у 12/30 (40%) пациентов: гемигипертрофия ($n=7$), органомегалия ($n=7$), макроглоссия ($n=2$), пупочная грыжа ($n=1$) (Таблица 44).

Таблица 44 – Фенотипические особенности пациентов с билатеральным поражением почек

| № | Пол | Возраст на момент постановки диагноза, месяцы | Особенности мочеполовой системы/ избыточный рост | Кожные проявления | Лицевые дисморфии | Неврологические особенности/иное | Гистологический вариант | Генетический синдром | Событие | Статус (время наблюдения, месяцы) |
|---|-----|---|--|-------------------|---|----------------------------------|---|---|---------|-----------------------------------|
| 1 | Ж | 5,7 | Синехии половой щели | Нет | Телекант Тонкие губы Выступающий лоб | Задержка темпов развития | Эпителиальный с двух сторон | <i>TRIM28</i> <i>c.839+1G>A</i> <i>CHEK2</i> <i>c.1100delC</i> <i>p.Thr367fs</i> | Нет | Жива, 48 |
| 2 | Ж | 49 | Гемигипертрофия Органомегалия | Нет | Нет | Нет | Эпителиальный справа Регрессивный слева | Спектр синдрома Беквита–Видемана Гиперметилование <i>IC1 (H19)</i> на материнской хромосоме (на ткани опухоли) | Нет | Жива, 45 |
| 3 | М | 51,1 | Нет | Нет | Ангиопатия сосудов сетчатки Сходящее косоглазие с вертикальным компонентом правого глаза | Задержка речевого развития | Диффузная анаплазия справа Эпителиальный слева | Нет | Нет | Жив, 48 |

Продолжение таблицы 44

| | | | | | | | | | | |
|---|---|------|----------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------|--|---|-------------------|----------|
| 4 | Ж | 31,7 | Гемигипертрофия Органомегалия | Нет | Подглазничные складки | Нет | Диффузная анаплазия справа Нефробластоматоз слева | Спектр синдрома Беквита–Видемана Гиперметилирование <i>IC1 (H19)</i> на материнской хромосоме (на ткани опухоли) | Нет | Жива, 43 |
| 5 | Ж | 9,6 | Пиелозктазия | Нет | Нет | Spina bifida | Стромальный вариант с двух сторон | <i>WT1, deletion 8-10 exons</i> | Локальный рецидив | Жива, 43 |
| 6 | Ж | 36,5 | Гемигипертрофия Органомегалия | Нет | Макроглоссия | Нет | Регрессивный справа Стромальный слева | Спектр синдрома Беквита–Видемана Гиперметилирование <i>IC1 (H19)</i> на материнской хромосоме (на ткани опухоли и на ткани почки свободной от опухоли) | Нет | Жива, 37 |
| 7 | Ж | 11,2 | Нет | Инфан- тильная гемангиома | Низкий маленький лоб | Spina bifida | Стромальный вариант с двух сторон | <i>WT1</i> с.1243del p.Met415CysfsTer 39 | Нет | Жива, 31 |

Продолжение таблицы 44

| | | | | | | | | | | |
|----|---|------|----------------------------------|-----|-------------------|------------------------------------|--|---|-----|-------------|
| 8 | Ж | 44,1 | Гемигипертрофия Органомегалия | Нет | Пупочная грыжа | Нет | Регрессивный с двух сторон | Спектр синдрома Беквита– Видемана Гиперметирирование <i>IC1 (H19)</i> на материнской хромосоме (на ткани опухоли) | Нет | Жива, 31 |
| 9 | М | 37,3 | Гемигипертрофия | Нет | Нет | Нет | Эпителиальный справа Тотально- некротизирован ный вариант слева | Спектр синдрома Беквита– Видемана Гиперметирирование <i>IC1 (H19)</i> на материнской хромосоме (на ткани опухоли) | Нет | Жив, 27 |
| 10 | Ж | 11,1 | Поликистоз почек | Нет | Нет | Липомы подмышеч- ной области | Нефробластома тоз справа Смешанный слева | <i>BRCA2</i> <i>c.5286T>G</i> <i>p.Tyr1762Ter</i> | Нет | Жива, 25 |
| 11 | М | 56,2 | Гемигипертрофия Органомегалия | Нет | Нет | Нет | Эпителиальный справа Регрессивный слева | Спектр синдрома Беквита– Видемана Гиперметирирование <i>IC1 (H19)</i> на материнской хромосоме (на ткани опухоли) | Нет | Жив, 20 |

Продолжение таблицы 44

| | | | | | | | | | | |
|----|---|------|----------------------------|-------------------------|--|--|--|---|--|-----------|
| 12 | М | 49,1 | Гемигипертрофия | Нет | Нет | Нет | Смешанный справа Нефробластоматоз слева | Спектр синдрома Беквита–Видемана Гиперметилование <i>IC1 (H19)</i> на материнской хромосоме (на ткани опухоли) | Нет | Жив, 40 |
| 13 | М | 41,4 | Стволовая гипоспадия | Нет | Большие оттопыренные уши Широкая переносица | Задержка речевого развития | Эпителиальный с фокусами анаплазии справа Эпителиальный слева | <i>TRIM28</i> с.1162G>T р.Е388Х | Метастатическое прогрессирование по легким Смерть | Умер, 26 |
| 14 | Ж | 26,7 | Синехии половой щели | Инфантильная гемангиома | Нет | Spina bifida | Смешанный справа Нефробластоматоз слева | <i>WT1</i> с.798С>G р.(Tyr266Ter) р.(Y266*) | Смерть в ранние послеоперационные сроки | Умерла, 3 |
| 15 | Ж | 43,6 | Нет | Нет | Фиброматоз десен | Детский церебральный паралич | Бластемный справа/ регрессивный слева | <i>REST</i> с.2668_2671del р.Glu891ProfsTer6 | Нет | Жива, 50 |
| 16 | М | 18,8 | Правосторонний крипторхизм | Инфантильная гемангиома | Нет | Двусторонняя нейросенсорная тугоухость | Стромальный с двух сторон | <i>WT1 deletion</i> | Нет | Жив, 52 |

Продолжение таблицы 44

| | | | | | | | | | | |
|----|---|------|--|---------------------------------|--------------|-----|--|---|--|--------------|
| 17 | Ж | 18 | Органомегалия | Нет | Нет | Нет | Регрессивный справа Нефробластоматоз слева | Спектр синдрома Беквита-Видемана Гиперметилирование <i>IC1 (H19)</i> на материнской хромосоме (на ткани опухоли и на ткани почки свободной от опухоли) | Нет | Жива, 48 |
| 18 | М | 2,4 | Аномалия правой почечной вены Органомегалия Макросомия | Нет | Макроглоссия | Нет | Эпителиальный справа Нефробластоматоз слева | Спектр синдрома Беквита-Видемана Гиперметилирование <i>IC1 (H19)</i> на материнской хромосоме (на ткани опухоли) | Нет | Жив, 27 |
| 19 | Ж | 3,9 | Нет | Нет | Нет | Нет | Стромальный справа Слева неизвестно | <i>WT1</i> <i>c.1303C>T</i> <i>p.Arg435Ter</i> | Смерть вследствие инфекционных осложнений (сепсис) | Умерла, 3 |
| 20 | М | 12,8 | Нет | Инфан- тильная гемангиома | Нет | Нет | Эпителиальный с двух сторон | <i>TRIM28</i> <i>c.2004_2005del</i> <i>p.Cys669ProfsTer5</i> | Нет | Жив, 24 |

Продолжение таблицы 44

| | | | | | | | | | | |
|----|---|-----|--|-----|-----|--|---|---|-----|----------|
| 21 | Ж | 31 | Нет | Нет | Нет | Нет | Регрессивный справа Тотально-некротизированный вариант слева | Нет | Нет | Жива, 18 |
| 22 | М | 32 | Органомегалия Макросомия | Нет | Нет | Нет | Нефробластоматоз справа Регрессивный слева | Спектр синдрома Беквита–Видемана Гиперметилование <i>IC1 (H19)</i> на материнской хромосоме (на ткани опухоли) | Нет | Жив, 16 |
| 23 | М | 8,8 | Мегауретер двусторонний Пиелоктазия слева Клапан задней уретры | Нет | Нет | Судороги Задержка психомоторного развития Бульбарные нарушения Персистирующая верхняя полая вена, | Бластемный справа Нефробластоматоз слева | <i>CDC73</i> (синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти) с.1A>G p.Met1Val rs1558276054 | Нет | Жив, 15 |

Продолжение таблицы 44

| | | | | | | | | | | |
|----|---|------|--------------|-----|-----|--|--|---|-----|----------|
| | | | | | | дренирующая в коронарный синус Множественные дефекты межпредсердной перегородки | | | | |
| 24 | Ж | 24,7 | Нефромегалия | Нет | Нет | Врожденная дисплазия тазобедеренных сосудов | Регрессивный справа Эпителиальный слева | Спектр синдрома Беквита–Видемана Гиперметилование <i>IC1 (H19)</i> на материнской хромосоме (на ткани опухоли) | Нет | Жива, 13 |
| 25 | Ж | 29,9 | Нет | Нет | Нет | Нет | Стромальный справа Тотально-некротизированный слева | Нет | Нет | Жива, 13 |
| 26 | Ж | 12,6 | Нет | Нет | Нет | Нет | Бластемный с двух сторон | Нет | Нет | Жива, 12 |

Продолжение таблицы 44

| | | | | | | | | | | |
|----|---|------|--|--------------------------------------|---|---|---|---|-----|-------------|
| 27 | М | 12,3 | Крипторхизм слева, брюшная форма Гипоспадия, срединно- стволовая форма с вентральным искривлением полового члена | Нет | Нет | Нет | Стромальный с двух сторон | <i>WT1</i> <i>c.1303C>T</i> <i>p.Arg435Ter</i> <i>rs121907906</i> | Нет | Жив, 12 |
| 28 | Ж | 23,4 | Нет | Гипер- кератоз | Микрофтальм Врожденный хронический дакриоцистит OU Кератит OU Блефаромиоз OU Микротия | Двусторонняя кондуктивная тугоухость Отягощенная наследственн ость | Регрессивный справа Смешанный слева | Нет | Нет | Жива, 6 |
| 29 | М | 32,2 | Нет | Пятна по типу «кофе с молоком» | Микро- цефалия Сходящее косоглазие Широкий эпикантус Тонкая верхняя губа | Задержка психорече- вого развития | Нефробластома тоз справа Эпителиальный слева | <i>TRIM28</i> <i>c.2268_2277del</i> <i>p.Ser756fs</i> | Нет | Жив, 38 |
| 30 | Ж | 14,2 | Нет | Нет | Нет | Нет | Бластемный с двух сторон | Отказ от проведения МГИ | Нет | Жива, 57 |

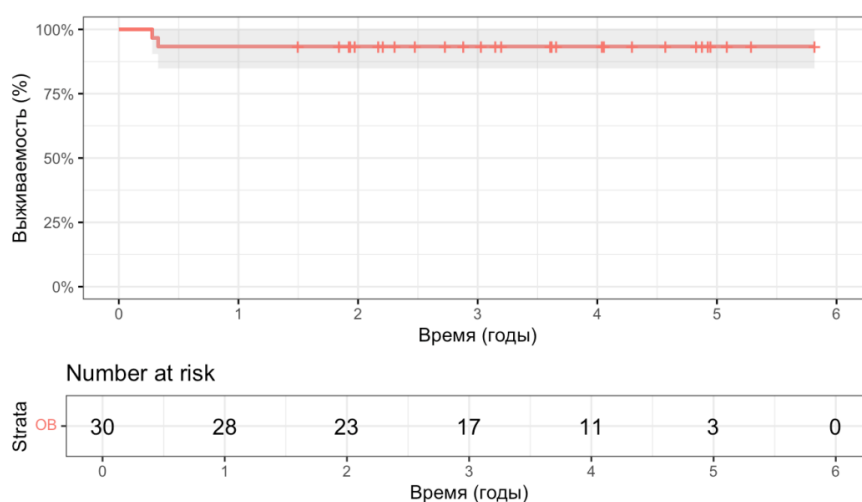
Всем больным ($n=12$) была дополнительно выполнена MS-MLPA (ткань опухоли + ткань почки без опухоли), однако молекулярно-генетическое подтверждение получено только у 10 больных.

Среди 29 пациентов, у которых был доступен результат МГИ, у 23 (79,3%) были установлены следующие СПО: *WT1*-ассоциированный синдром ($n=6$), *TRIM28*-ассоциированный синдром ($n=4$), спектр синдромов Беквита–Видемана ($n=10$, из которых 1 пациент зачат с помощью экстракорпорального оплодотворения), *CDC73* (синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти), мутации в генах *REST* и *BRCA2* – по 1 больному. Медиана возраста на момент постановки СПО составила 34 месяца.

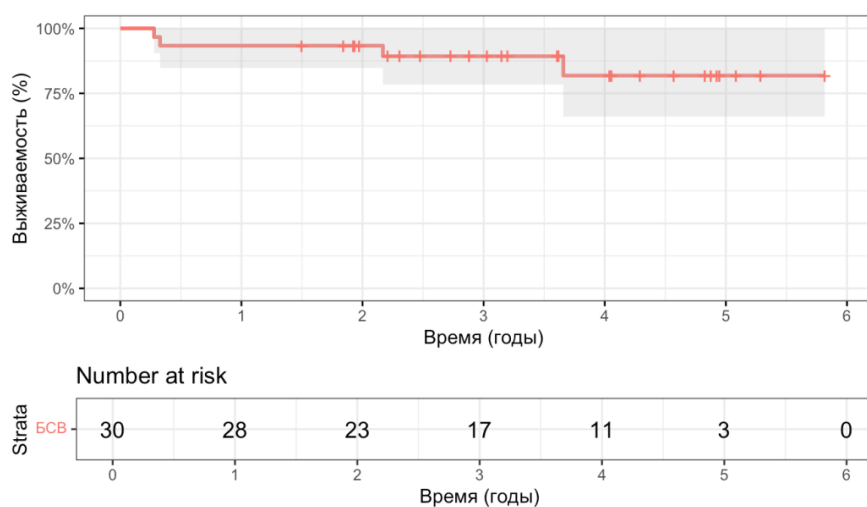
НБ, ассоциированные с *WT1*, имели преимущественно стромальную гистологию (5/6, 83,3%), пациенты с мутацией *TRIM28* имели преимущественно эпителиальную гистологию (3/4, 75%) и только у 1 больного был эпителиальный вариант НБ с одной стороны и контралатеральный нефробластоматоз. Пациенты со спектром синдрома Беквита–Видемана имели преимущественно регрессивный вариант НБ (5/10, 50%) ($p=0,001$).

У 6 (20,7%) пациентов при проведении МГИ установить СПО не удалось, несмотря на то, что у 2/6 (33,3%) имелись их клинические проявления. Пациент № 1: сходящее косоглазие с вертикальным компонентом правого глаза, ангиопатия сосудов сетчатки, резидуальная энцефалопатия с речевыми расстройствами, БПП. У данного ребёнка выполнено МГИ ткани опухоли (НБ, диффузная анаплазия) методом NGS и выявлена мутация *TP53* V157fs*21 (VAF – 85,4%), однако при повторном исследовании крови по Сэнгеру мутации не выявлено. У пациента № 2 из фенотипических особенностей отмечались микропия, микрофтальм, врожденный хронический дакриоцистит OU, кератит OU, блефаромиоз OU, гиперкератоз на руках. Также у ребёнка БПП, отягощенный семейный анамнез (сестра в возрасте 1 года лечилась от НБ с такими же фенотипическими особенностями), кондуктивная тугоухость, врожденный порок сердца.

Медиана времени наблюдения за больными с БПП составила 3,2 года (диапазон – 0,3-5,8 года). Среди 30 пациентов зафиксированы 3 смерти (1 ребёнок погиб в ранние послеоперационные сутки от ТЭЛА, 1 – от прогрессирования заболевания, 1 – от инфекционных осложнений (сепсис)), все 3 пациента были с СПО. У 1 больного с *WT1*-ассоциированным синдромом развился локальный рецидив. Ввиду малочисленности группы пациентов без СПО и преобладания наследственных форм заболевания анализ ОВ и БСВ отдельно в подгруппах с/без СПО не проводился. Пятилетняя ОВ и БСВ составили 93,3% и 81,8% соответственно (Рисунок 28, Таблица 45).



А.



Б.

Рисунок 28 – Общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемости у пациентов с билатеральным поражением почек

Таблица 45 – Бессобытийная выживаемость у пациентов с билатеральным поражением почек

| Период | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|--------|---------------|----------------|
| | | <i>нижний</i> | <i>верхний</i> |
| 1 год | 93,3 | 84,8 | 100 |
| 3 года | 89,3 | 78,4 | 100 |
| 5 лет | 81,8 | 66,1 | 100 |

3.8 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. Характеристика, включенных в анализ соматических событий пациентов, представлена в таблице 46. 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 47.

Таблица 46 – Характеристика, включенных в анализ соматических событий пациентов

| Признак | | Абс. (n=77) | % |
|---------------|------------|-------------|------|
| Возраст, годы | 0–2 | 24 | 31,2 |
| | 2-4 | 16 | 20,8 |
| | 4 и старше | 37 | 48 |
| Пол | М | 31 | 40,3 |
| | Ж | 46 | 59,7 |
| Латеральность | Справа | 26 | 33,8 |
| | Слева | 38 | 49,4 |
| | БПП | 13 | 16,8 |

Продолжение таблицы 46

| | | | |
|--------------|-----------------|----|------|
| Стадия | Локализованная | 47 | 61 |
| | Метастатическая | 17 | 22,1 |
| | БПП | 13 | 16,9 |
| Группа риска | Низкий | 1 | 1,3 |
| | Промежуточный | 61 | 79,2 |
| | Высокий | 15 | 19,5 |

Таблица 47 – Выявленные аномалии числа копий генов и хромосомных регионов на ткани опухоли методом MLPA

| Признак | Стадия | | БПП, абс. (n=13) | Всего (n=77) | |
|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------|------|
| | локализованная, абс.(n=47) | метастатическая, абс.(n=17) | | 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 | |

Оценка герминальных событий проводилась по образцам периферической крови на основании исследования ДНК, выделенной из лимфоцитов; анализ выполнен в 80/168 (47,6%) случаях. Пациентам, имеющим признаки спектра синдрома Беквита–Видемана, выполнена MS-MLPA на основе выделенной из лимфоцитов ДНК, ткани опухоли и ткани почки без опухоли. В случае выявления эпигенетических нарушений пациенту подтверждался спектр синдромов Беквита–Видемана.

3.8.1 Анализ соматических событий у пациентов с унилатеральной нефробластомой

MLPA для оценки аномалий числа копий генов и хромосомных регионов выполнена 47/77 (61%) больным с установленным диагнозом унилатеральная НБ, из которых 4 были с подтверждённым СПО. Таким образом, в окончательный анализ включены 43 пациента. Их характеристика представлена в таблице 48.

Таблица 48 – Характеристика, включенных в анализ соматических событий у пациентов с унилатеральной нефробластомой

| | Признак | N, абс. | % |
|-------------------------|----------------------------|----------------|----------|
| Возраст, годы | 0-2 | 12 | 27,9 |
| | 2-4 | 9 | 20,9 |
| | 4 и старше | 22 | 51,2 |
| Локальная стадия | 1-я | 24 | 55,8 |
| | 2-я | 6 | 14 |
| | 3-я | 13 | 30,2 |
| Группа риска | Низкий | 0 | 0 |
| | Промежуточный | 36 | 83,7 |
| | Высокий | 7 | 16,3 |
| Гистологический вариант | Бластемный | 6 | 14 |
| | Диффузная анаплазия | 1 | 2,3 |
| | Стромальный | 3 | 7 |
| | Эпителиальный | 8 | 18,6 |
| | Смешанный | 13 | 30,2 |
| | Регрессивный | 9 | 20,9 |
| | НБ, неанаплазированный тип | 3 | 7 |
| Изменение числа копий | 1p | 4 | 9,3 |
| | 1q | 11 | 25,6 |
| | 16q | 3 | 6,9 |
| | 11p13 | 1 | 2,3 |
| | 2p | 3 | 6,9 |
| | 4q | 2 | 4,6 |
| События | Рецидив | 9 | 20,9 |
| | Прогрессирование | 4 | 9,3 |
| | Жив без событий | 30 | 69,8 |

Делеция 1p выявлена у 4/43 (9,3%) пациентов, из которых у одного выявлена и делеция регионов 1p22-1p36, и увеличение числа копий регионов 1p12. У 2 больных установлена 2-я локальная стадия и по одному с 1-й и 3-й локальными стадиями соответственно. Все пациенты имели гистологический вариант НБ, относящийся к группе промежуточного риска. У 2 больных зарегистрированы события: у одного – метастатический рецидив заболевания, возникший на 17-м месяце от момента постановки диагноза, у второго – метастатическое прогрессирование, развившееся на 4-м месяце от момента постановки диагноза. Важно отметить, что делеция 1p и увеличение числа копий 1q одновременно были выявлены у 3 пациентов, двое из которых имели вышеуказанные события.

У 11/43 (25,6%) больных выявлено увеличение числа копий 1q. У 5/11 (45,5%) пациентов установлена 1-я локальная стадия, у 4/11 (36,4%) – 2-я и у 2/11 (18,1%) – 3-я локальная стадия. Большинство пациентов имели гистологический вариант НБ, относящийся к группе промежуточного риска – 9/11 (81,8%), и у 2/11 (18,2%) больных выявлен гистологический вариант НБ, относящийся к группе высокого риска. В группе пациентов с промежуточным риском отмечалось преобладание смешанного варианта НБ – 6/9 (66,7%). У 6/9 (66,7%) пациентов из группы промежуточного риска отмечались события: у 4/6 (66,7%) развился метастатический рецидив заболевания и у 2/6 (33,3%) – метастатическое прогрессирование.

LOH 16q выявлено у 3/43 (6,9%) пациентов, 1 больной имел гистологический вариант НБ, относящийся к группе промежуточного риска, и 2 пациента стратифицированы в группу высокого рисков. У 2 детей отмечалось развитие локального рецидива основного заболевания на 13-м и 18-м месяцах наблюдения от момента постановки диагноза.

У 1/43 (2,3%) пациента выявлена делеция региона 11p13 (включающий ген *WT1*). У 3/43 (6,9%) больных отмечено увеличение числа копий 2p, не достигших амплификации, у 1 из 3 детей развился метастатический рецидив заболевания на 15-м месяце наблюдения от момента постановки диагноза. У 2/43 (4,6%) пациентов выявлена делеция 4q, у 1 больного, у которого на 4-м месяце

от момента постановки диагноза отмечалось метастатическое прогрессирующее заболевание, помимо делеции 4q одновременно имелось несколько генетических событий – делеция 1p и увеличение числа копий 1q.

3.8.2 Анализ соматических событий у пациентов с метастатической стадией нефробластомы

MLPA выполнена 17/77 (22,1%) больным с метастатической стадией НБ, 3 из которых были с подтверждённым СПО. Таким образом, в окончательный анализ включены 14 пациентов, их характеристика представлена в таблице 49.

Таблица 49 – Характеристика, включенных в анализ соматических событий пациентов с метастатической стадией нефробластомы

| | Признак | N, абс. | % |
|----------------------------|-------------------------------|----------------|----------|
| Возраст, годы | 0-2 | 1 | 7,1 |
| | 2-4 | 3 | 21,4 |
| | 4 и старше | 10 | 71,5 |
| Локальная стадия | 1-я | 3 | 21,4 |
| | 2-я | 3 | 21,4 |
| | 3-я | 8 | 57,2 |
| Метастазирование | Лёгкие | 12 | 85,8 |
| | Лёгкие + печень | 1 | 7,1 |
| | Печень | 1 | 7,1 |
| Группа риска | Низкий | 1 | 7,1 |
| | Промежуточный | 9 | 64,3 |
| | Высокий | 4 | 28,6 |
| Гистологический вариант | Бластемный | 3 | 21,6 |
| | Диффузная анаплазия | 1 | 7,1 |
| | Тотально-некротизированная НБ | 1 | 7,1 |
| | Стромальный | 1 | 7,1 |
| | Эпителиальный | 2 | 14,3 |
| | Смешанный | 2 | 14,3 |
| | Регрессивный | 2 | 14,3 |
| | Фокальная анаплазия | 1 | 7,1 |
| НБ, неанаплазированный тип | 1 | 7,1 | |

| | | | |
|-----------------------|------------------|---|------|
| Изменение числа копий | 1p | 4 | 28,6 |
| | 1q | 5 | 35,7 |
| | 16q | 2 | 14,2 |
| | 11p13 | 1 | 7,1 |
| | 2p | 2 | 14,3 |
| События | Рецидив | 5 | 35,7 |
| | Прогрессирование | 4 | 28,6 |
| | Жив без событий | 5 | 35,7 |

Делеция 1p выявлена у 4/14 (28,6%) больных. Большинство пациентов были с 3-й локальной стадией – 3/4 (75%). У 2 больных зафиксированы события: у 1 ребёнка отмечался метастатический рецидив основного заболевания на 25-м месяце динамического наблюдения от момента постановки диагноза и ещё у 1 пациента, у которого также имелось увеличение числа копий 1q, зарегистрировано метастатическое прогрессирование заболевания на 5-м месяце терапии от момента постановки диагноза.

У 5/14 (35,7%) больных выявлено увеличение числа копий 1q. У 1 пациента имелось несколько генетических событий – увеличение числа копий 1q и делеция 16q. У 4 детей отмечался метастатический рецидив основного заболевания и у 1 – метастатическое прогрессирование заболевания.

Увеличение числа копий 16q выявлено у 1 пациента, увеличение числа копий 2p – ещё у одного. У 1 больного обнаружена делеция региона 11p13.

3.8.3 Анализ соматических событий у пациентов с нефробластомой, ассоциированной с синдромами предрасположенности к опухолевым заболеваниям и/или билатеральным поражением почек

Оценка аномалий числа копий генов и хромосомных регионов методом MLPA выполнена у 18/77 (23,4%) больных с установленным СПО. Дополнительно в анализ включены 2 пациента с БПП без СПО, поскольку среди

больных с БПП большинство случаев ассоциировано с наследственными формами заболевания. Таким образом, итоговая когорта составила 20 пациентов, их характеристика представлена в таблице 50.

Таблица 50 – Характеристика, включенных в анализ соматических событий у пациентов с нефробластомой, ассоциированной с синдромом предрасположенности к опухолевым заболеваниям и/или билатеральным поражением почек

| Признак | | N, абс. | % | |
|-------------------------|----------------------------|---------|----|-----|
| Возраст, годы | 0–2 | 11 | 55 | |
| | 2–4 | 4 | 20 | |
| | 4 и старше | 5 | 25 | |
| Локальная стадия* | 1-я | 13 | 65 | |
| | 2-я | 2 | 10 | |
| | 3-я | 5 | 25 | |
| Стадия | Унилатеральная | | 4 | 20 |
| | Метастатическая | | 3 | 15 |
| | БПП | V | 11 | 65 |
| | | IV | 2 | |
| Метастазирование | Лёгкие | | 5 | 100 |
| Группа риска** | Низкий | | 0 | 0 |
| | Промежуточный | | 16 | 80 |
| | Высокий | | 4 | 29 |
| Гистологический вариант | Бластемный | | 2 | 10 |
| | Диффузная анаплазия | | 2 | 10 |
| | Стромальный | | 4 | 20 |
| | Эпителиальный | | 4 | 20 |
| | Смешанный | | 3 | 15 |
| | Регрессивный | | 4 | 20 |
| | НБ, неанаплазированный тип | | 1 | 5 |
| Изменение числа копий | 1q | | 4 | 20 |
| | 16p | | 3 | 15 |
| | 16q | | 5 | 25 |
| | 11p13 | | 4 | 20 |
| | 1p | | 3 | 15 |

| | | | |
|----------------------|--|----|----|
| Генетический синдром | <i>TRIM28</i> | 3 | 15 |
| | <i>CDC73</i> (синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти) | 1 | 5 |
| | <i>PIK3CD</i> | 1 | 5 |
| | <i>WT1</i> | 6 | 30 |
| | Спектр синдрома Беквита–Видемана | 7 | 35 |
| | Без СПО | 2 | 10 |
| События | Рецидив | 1 | 5 |
| | Прогрессирование | 1 | 5 |
| | Смерть | 2 | 10 |
| | Жив без событий | 16 | 80 |

Примечание – * – включая пациентов с БПП, локальная стадия указана согласно проводимой терапии; ** – включая пациентов с БПП, группа риска указана согласно проводимой терапии.

Четыре/20 (20%) пациента с СПО были с унилатеральной НБ: 3 с *WT1*-ассоциированным синдромом и 1 с мутацией в гене *PIK3CD* (врожденный иммунодефицит). У 2/3 больных с *WT1*-ассоциированным синдромом выявлена делеция региона 11p13 (включающий ген *WT1*) и у 1/3 пациента с *WT1*-ассоциированным синдромом обнаружено увеличение числа копий региона 16q21-16q22.1.

Три/20 (15%) пациента с СПО были с метастатической стадией НБ, из которых у 2 выявлен спектр синдрома Беквита–Видемана и у 1 – *WT1*-ассоциированный синдром. У 1 больного обнаружены одновременно делеция 16p и увеличение числа копий региона 16q и ещё у 1 пациента – одновременно 3 генетических события – увеличение числа копий региона 16q, увеличение числа копий 1q и делеция 16p.

С БПП и СПО были 11/20 (55%) пациентов, из которых 9 больных имели V стадию заболевания и 2 – IV стадию (1 пациент с мутацией в гене *TRIM28* и 1 со спектром синдрома Беквита–Видемана). Распределение по СПО: 3/11 (27,2%) ребёнка с мутацией в гене *TRIM28*, 1/11 (9,1%) с мутацией в гене *CDC73* (синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти), 2/11 (18,2%) с *WT1*-ассоциированным

синдромом и 5/11 (45,5%) пациентов со спектром синдрома Беквита–Видемана. 7/11 (63,6%) больных получали лечение для 1-й локальной стадии, 3/11 (27,3%) – для 3-й и 1/11 (9,1%) пациент согласно 2-й локальной стадии. Большинство детей имели гистологический вариант НБ, относящийся к группе промежуточного риска – 9/11 (81,8%). У 2/11 (18,2%) пациентов выявлена делеция 1p и у 1 из 3 пациентов с мутацией в гене *TRIM28* отмечалось метастатическое прогрессирование заболевания через 3 месяца от момента постановки диагноза. Увеличение числа копий 1q выявлено у 3/11 (27,3%) больных, у 2/11 (18,2%) пациентов – увеличение числа копий региона 16q. У 2/11 (18,2%) детей с *WT1*-ассоциированным синдромом обнаружена делеция региона 11p13 (включающий ген *WT1*), у 2 (18,2%) – делеция 16p. У 1 пациента с *WT1*-ассоциированным синдромом одновременно выявлено увеличение числа копий региона 16q, увеличение числа копий 1q, делеция региона 11p13 и делеция 16p, у него на 29-м месяце наблюдения от момента постановки диагноза был диагностирован локальный рецидив заболевания. У 2 больных с БПП без СПО, относящихся к группе высокого риска, на ткани опухоли не выявлено никаких генетических событий.

3.8.4 Прогностическое значение увеличения числа копий 1q у пациентов с нефробластомой

Из анализа оценки выживаемости были исключены комбинации, где в любой категории (пол, возрастная группа, гистологическая группа риска SIOP, стадия, соматические события) 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. Характеристика пациентов представлена в таблице 51.

Таблица 51 – Характеристика пациентов с односторонней нефробластомой с увеличением числа копий 1q, включенных в анализ

| Признак | | N, абс. | % | |
|---------------------------|----------------------------|-----------------|------|------|
| Возраст, годы | 0-2 | 2 | 11,7 | |
| | 2-4 | 4 | 23,5 | |
| | 4 и старше | 11 | 64,8 | |
| Локальная стадия | 1-я | 7 | 41,2 | |
| | 2-я | 4 | 23,5 | |
| | 3-я | 6 | 35,3 | |
| Метастазирование (n=6) | Легкие | 5 | 83,3 | |
| | Печень | 1 | 16,7 | |
| Группа риска | Промежуточный | 13 | 76,5 | |
| | Высокий | 4 | 23,5 | |
| Гистологический вариант | Бластемный | 3 | 17,6 | |
| | Диффузная анаплазия | 1 | 5,9 | |
| | Эпителиальный | 1 | 5,9 | |
| | Смешанный | 8 | 47 | |
| | Регрессивный | 2 | 11,8 | |
| | НБ, неанаплазированный тип | 2 | 11,8 | |
| Изменение числа копий | 1q | унилатеральная | 11 | 64,7 |
| | | метастатическая | 6 | 35,3 |
| События | Рецидив | 8 | 47 | |
| | Прогрессирование | 3 | 17,6 | |
| | Жив без событий | 6 | 35,3 | |

При проведении анализа БСВ в зависимости от увеличения числа копий 1q у пациентов с унилатеральной НБ ($n=11$) при сравнении методом log-rank теста ($p\text{-value}=0,056$) статистически значимые различия не получены. Однако при оценке 5-летней БСВ отмечается тенденция к более неблагоприятному течению заболевания у пациентов с увеличением числа копий 1q ($n=11$) по сравнению с детьми без такового ($n=36$) – 37,4% против 73,2% соответственно. ОР для пациентов без увеличения числа копий 1q по сравнению с больными с увеличением числа копий 1q составило 0,37 (95% ДИ 0,13-1,07) (Рисунок 29, Таблица 52). Статистически значимой корреляции с гистологическим вариантом

НБ ($p=0,1423$), с возрастом пациентов ($p=0,5109$) и увеличением числа копий 1q выявлено не было.

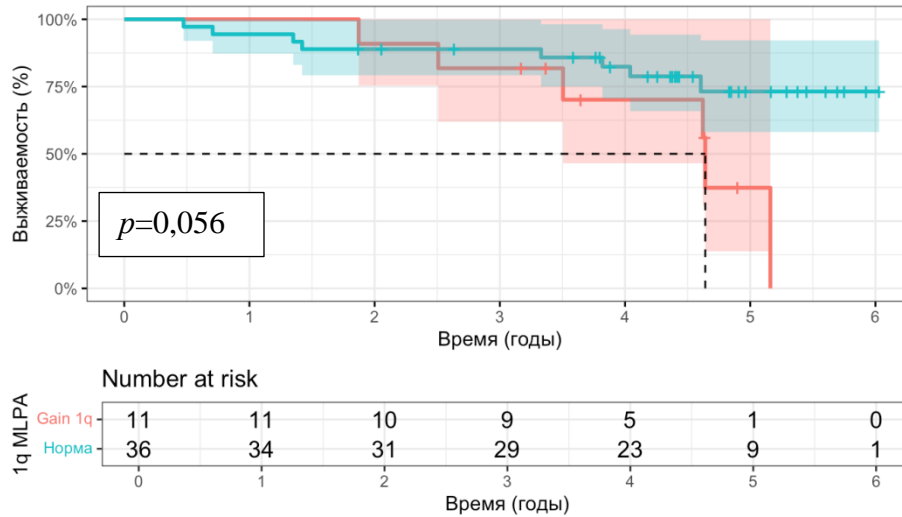


Рисунок 29 – Показатели бессобытийной выживаемости пациентов с увеличением числа копий 1q и унилатеральной нефробластомой (красная линия – с увеличением числа копий 1q, синяя линия – без увеличения числа копий 1q)

Таблица 52 – Показатели бессобытийной выживаемости пациентов с увеличением числа копий 1q и унилатеральной нефробластомой

| Период | Увеличение числа копий 1q | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|---------------------------|--------|----------|---------|
| | | | нижний | верхний |
| 1 год | Да | 100 | 100 | 100 |
| | Нет | 94,4 | 87,3 | 100 |
| 3 года | Да | 81,8 | 61,9 | 100 |
| | Нет | 88,9 | 79,2 | 99,8 |
| 5 лет | Да | 37,4 | 13,8 | 100 |
| | Нет | 73,2 | 58,1 | 92,2 |

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 30, Таблица 53).

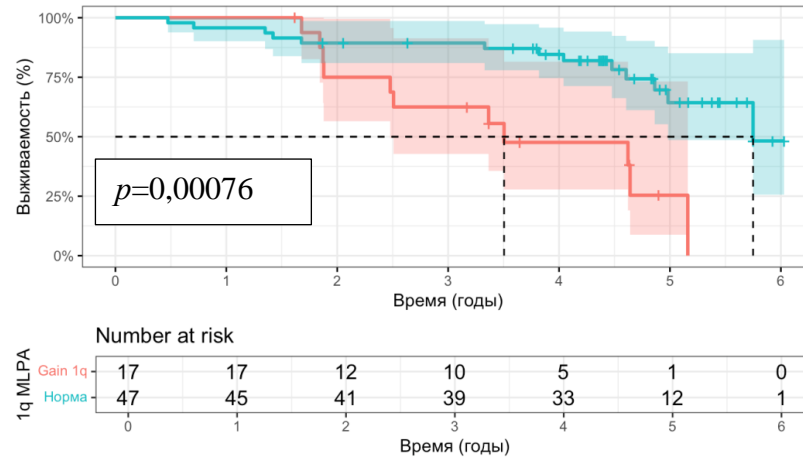


Рисунок 30 – Показатели бессобытийной выживаемости пациентов с односторонней нефробластомой с увеличением числа копий 1q (красная линия – с увеличением числа копий 1q, синяя линия – без увеличения числа копий 1q)

Таблица 53 – Показатели бессобытийной выживаемости пациентов с односторонней нефробластомой с увеличением числа копий 1q

| Период | Увеличение числа копий 1q | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|---------------------------|--------|----------|---------|
| | | | нижний | верхний |
| 1 год | Да | 100 | 100 | 100 |
| | Нет | 95,7 | 90,1 | 100 |
| 3 года | Да | 62,5 | 42,8 | 91,4 |
| | Нет | 89,4 | 81 | 98,6 |
| 5 лет | Да | 25,4 | 8,8 | 73,2 |
| | Нет | 64,3 | 48,6 | 85,1 |

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 НБ ($p=0,257$), а также возрастом пациентов ($p=0,1983$) не выявлено.

3.9 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 синдрома WAGR 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 31).

Алгоритм применения используемых в работе методов исследования подробно отражён в главе «Материалы и методы», подраздел «Молекулярно-генетическое исследование».

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 гетерозиготные точечные мутации 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* ($n=3$).

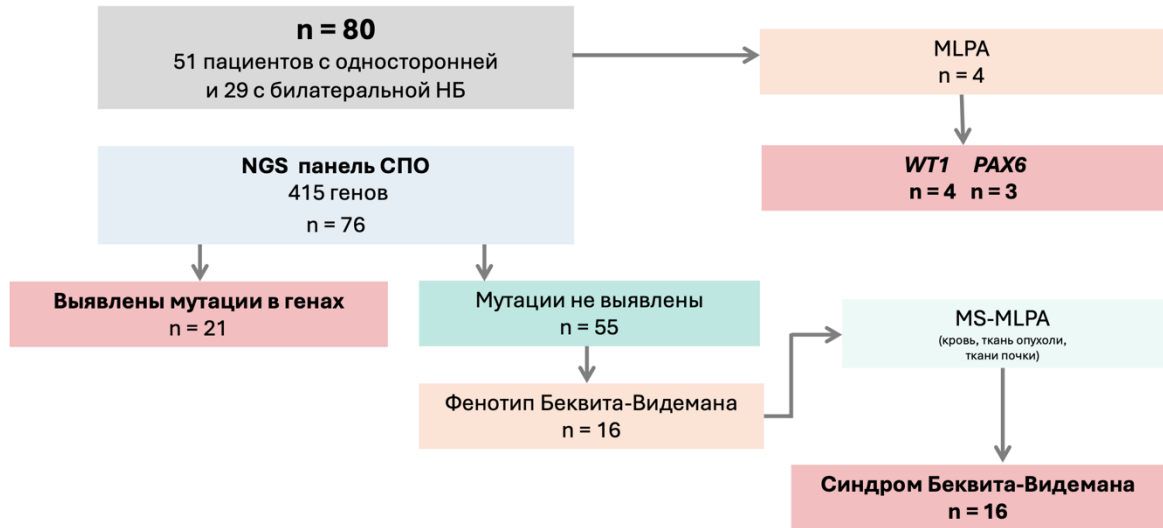


Рисунок 31 – Алгоритм диагностики синдрома предрасположенности у пациентов с нефробластомой

Методом MS-MLPA эпигенетические изменения (метилирование ДНК), характерные для синдрома Беквита–Видемана, обнаружены у 15 пациентов и 1 больному диагноз установлен клинически.

Таким образом, число пациентов с наличием мутацией 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 ($p<0,001$). Распределение по полу было следующим: 20 (48,8%) мальчиков и 21 (51,2%) девочка.

Распределение по латеральности: 23 (56,1%) пациента с БПП и 18 (43,9%) с односторонней НБ.

Распределение по стадиям: I стадия диагностирована у 11 (26,8%) пациентов, II стадия – у 2 (4,8%), IV стадия – у 5 (12,1) и среди 23 пациентов с БПП IV стадия

установлена у 4 (9,7%) и V стадия – у 19 (46,3%) больных. Признаки отдаленного метастазирования на момент установки диагноза зарегистрированы в 9 (21,9%) случаях. Объем опухолевого поражения варьировал от 1,8 до 600 см³.

По 2 пациента с односторонней НБ и БПП на первом этапе получили хирургическое лечение в объеме нефрэктомии и биопсии новообразования соответственно.

Двум больным с синдромом WAGR и унилатеральной НБ и 18 пациентам с БПП и локализованной стадией на первом этапе проводилась предоперационная ПХТ по схеме VA в течение 6 недель согласно протоколу Umbrella SIOP RTSG 2016. Десяти больным с унилатеральной НБ проведена предоперационная ПХТ по схеме VA в течение 4 недель, учитывая сроки выполнения МГИ. Семи пациентам с IV стадией заболевания проведена предоперационная ПХТ по схеме AVD в течение 6 недель.

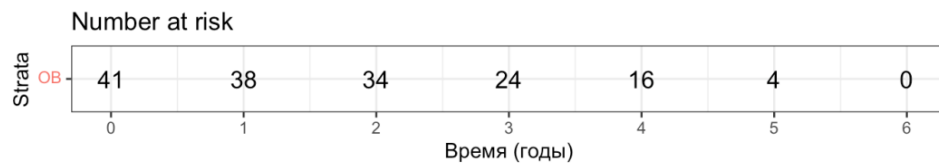
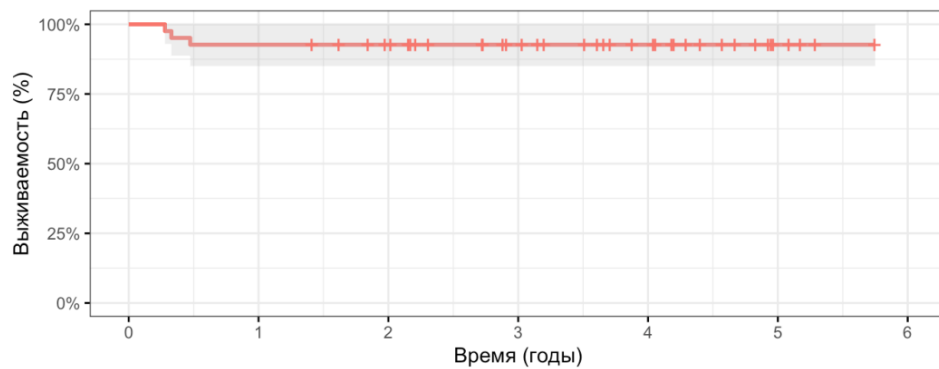
На фоне проведенной терапии отмечено сокращение объема опухоли от 99 до 184%. Во всех случаях диагноз верифицирован морфологически. Выявлена корреляция между СПО и гистологическим вариантом ($p < 0,001$) – НБ, ассоциированные с *WT1*, имели преимущественно стромальную гистологию (12/16, 75%), пациенты с мутацией *TRIM28* – эпителиальную гистологию. Пациенты со спектром синдрома Беквита–Видемана имели преимущественно регрессивный вариант НБ (5/16, 31,3%) и эпителиальный её вариант (4/16, 25%).

Клинические проявления у пациентов с НБ, ассоциированной с СПО, имеют выраженную вариабельность и представлены в разделах, посвящённых *WT1*-ассоциированному синдрому, мутациям в гене *TRIM28* и синдрому Беквита–Видемана.

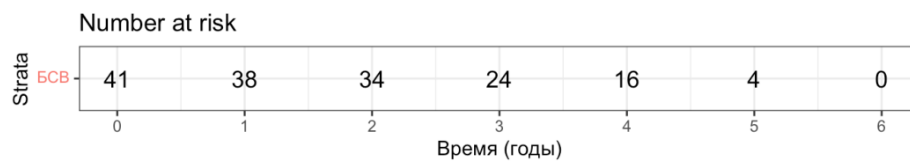
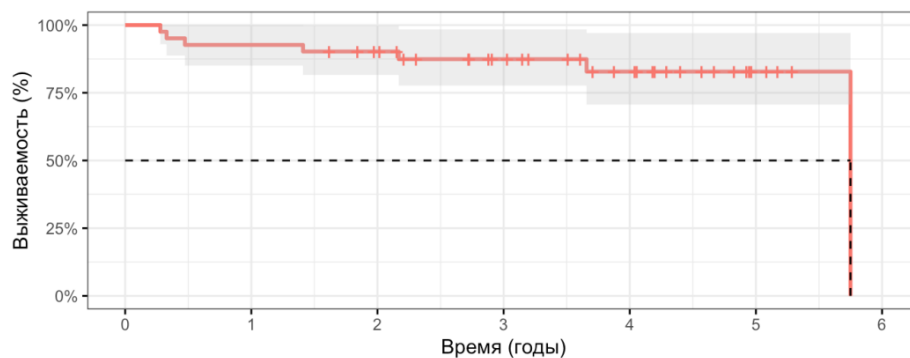
Медиана времени наблюдения за пациентами с НБ и СПО составила 3,5 года (диапазон – 0,3-5,7 года). За время наблюдения у 6 (14, 6%) больных зарегистрированы следующие события: 4 смерти, из которых 2 пациента с *WT1*-ассоциированным синдромом, 1 погиб в ранние послеоперационные сутки от ТЭЛА, второй – от течения пневмонии, 1 пациент с мутацией в гене *TRIM28* погиб вследствие прогрессирования по основному заболеванию и 1 пациент

с мутацией в гене *PIK3CD* – вследствие течения тяжелой степени веноокклюзионной болезни печени. У 2 детей зафиксирован локальный рецидив основного заболевания.

Пятилетняя ОБ и БСВ для пациентов с НБ и СПО составили 92,7% и 82,8% соответственно (Рисунки 32, 33). 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 33, Таблица 54). Однако, статистически значимых различий при проведении log-rank теста (p -value=0,88) получено не было (OR=0,94; 95% ДИ 0,41–2,16).



А.



Б.

Рисунок 32 – Общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемость пациентов с нефробластомой и синдромом предрасположенности к опухолевым заболеваниям

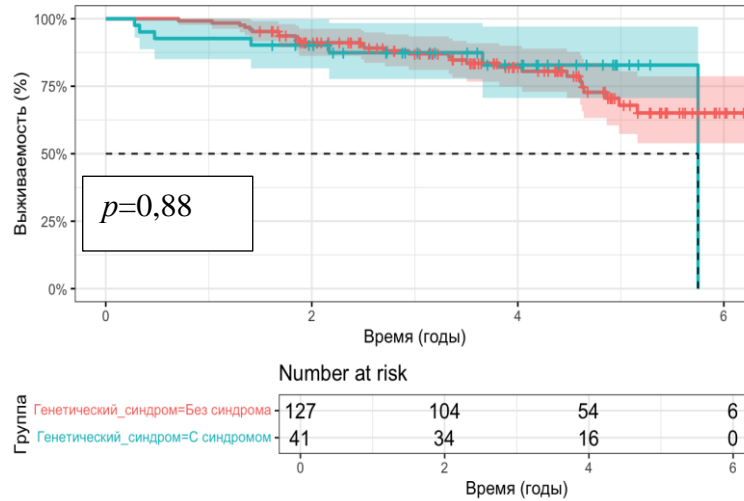


Рисунок 33 – Бессобытийная выживаемость пациентов с нефробластомой с и без синдрома предрасположенности к опухолевым заболеваниям (красная линия – без герминальных и эпигенетических событий, синяя линия – с герминальными и эпигенетическими событиями)

Таблица 54 – Бессобытийная выживаемость пациентов с нефробластомой с и без синдрома предрасположенности к опухолевым заболеваниям

| Период | Герминальные и эпигенетические события | БСВ, % | 95,0% ДИ | |
|--------|--|--------|----------|---------|
| | | | нижний | верхний |
| 1 год | Нет | 99,2 | 97,7 | 100 |
| | Да | 92,7 | 85 | 100 |
| 3 года | Нет | 87 | 81 | 93,4 |
| | Да | 87,4 | 77,7 | 98,4 |
| 5 лет | Нет | 67,9 | 57,3 | 80,5 |
| | Да | 82,8 | 70,7 | 97,1 |

3.9.1 Анализ пациентов с нефробластомой и *WT1*-ассоциированным синдромом

В анализ включены 16 пациентов с *WT1*-ассоциированным синдромом (Таблица 55). Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ составила 15,1 месяца (разброс – 3,9-26,7 месяца), при этом медиана возраста на момент постановки *WT1*-ассоциированного синдрома была 19,4 месяца (разброс – 4,8-41,5 месяца).

Таблица 55 – Характеристика пациентов с нефробластомой и *WT1*-ассоциированным синдромом

| ИД | Пол | Возраст на момент постановки диагноза НБ, месяцы | Возраст на момент выявления <i>WT1</i> , месяцы | Латеральность | Гистологический вариант НБ | Стадия согласно терапии | Фенотип | Ген, вариант | Период наблюдения, годы |
|----|-----|--|---|---------------|----------------------------|-------------------------|--|---|--|
| 12 | Ж | 9,8 | 14,1 | Слева | Стромальный | I | Нормальный Киста левой почки | <i>WT1</i> , с.1339C>T, р.(Q447*) | Жива, 5 |
| 26 | Ж | 9,6 | 16,1 | Билатеральная | Стромальных с двух сторон | V | Двусторонняя пиелэктазия | <i>WT1</i> , Deletion 8-10 exons | Жива после локального рецидива, 3,7 |
| 33 | М | 13,3 | 17,7 | Слева | Смешанный | I | Двусторонний крипторхизм. Гемангиомы спины и ягодицы слева | <i>WT1</i> , с.901C>T р.Gln301Ter rs547775568 | Жив, 4,4 |
| | | | | | | | | <i>BRCA2</i> , с.8606_8607del р.Ile2869fs | |
| 39 | М | 18,5 | 22,7 | Справа | Стромальный | I | Подковообразная почка | <i>WT1</i> с.1387C>T (р.463*) | Жив, 4,2 |
| 60 | Ж | 11,2 | 15,7 | Билатеральная | Стромальный | V | Гидроцефалия, грубые черты лица, гемангиома лба | <i>WT1</i> с.1243del р.Met415CysfsTer39 | Жива, 3,6 |

Продолжение таблицы 55

| | | | | | | | | | |
|-----|---|------|------|---------------|--|----|---|--|------------------------------------|
| 63 | Ж | 13,8 | 15,2 | Справа | Стромальный | IV | Аниридия, задержка развития речи (WAGR) | <i>WT1, PAX6 deletion</i> | Жива, 3,5 |
| 68 | Ж | 23 | 3,1 | Слева | Стромальный | I | Сходящееся косоглазие, аниридия, задержка развития речи (WAGR) | <i>WT1, PAX6 deletion</i> | Жива, 3,7 |
| 81 | М | 15 | 4,8 | Справа | Стромальный | I | Аниридия, нистагм, близорукость, астигматизм, гипоспадия, крипторхизм, паховая грыжа (WAGR) | <i>WT1, PAX6 deletion</i> | Жив, 2,9 |
| 107 | Ж | 26,7 | 30,1 | Билатеральная | Смешанный справа Нефробластоматоз слева | V | Синехии половой щели, инфантильная гемангиома по телу, Spina bifida | <i>WT1</i> <i>c.798C>G</i> <i>p.(Tyr266Ter)</i> <i>p.(Y266*)</i> | Умерла, 0,3 |
| 116 | М | 18,8 | 23,8 | Билатеральная | Стромальный с двух сторон | IV | Правосторонний крипторхизм, инфантильная гемангиома по телу, двусторонняя нейросенсорная тугоухость | <i>WT1, deletion</i> | Жив, 5,3 |
| 140 | Ж | 22,0 | 41,5 | Справа | Неаноплазированный тип | IV | Грубые черты лица, гемангиома лба | <i>WT1</i> <i>c.1336C>T</i> <i>p.Arg446Ter</i> | Жива, 4,2 |
| 148 | Ж | 3,9 | 9,2 | Билатеральная | Стромальный справа/слева неизвестно | V | Нормальный | <i>WT1</i> <i>c.1303C>T</i> <i>p.Arg435Ter</i> | Умерла, 0,3 |
| 173 | М | 17,5 | 19 | Слева | Стромальный | I | Агенезия правой почки, викарная гиперплазия левой почки | <i>WT1</i> <i>c.1278C>C</i> <i>p.(Y426*)</i> | Жив после локального рецидива, 1,4 |

Продолжение таблицы 55

| | | | | | | | | | |
|-----|---|------|------|---------------|---------------------------|---|--|---|-------------|
| 182 | М | 12,1 | 16 | Справа | Неаноплазирванный тип | I | двусторонняя пиелоектазия. Крипторхизм слева | <i>WT1</i> <i>c.1349A>G</i> <i>p.His450Arg</i> | Жив, 2,0 |
| 195 | М | 12,3 | 16,1 | Билатеральная | Стромальный с двух сторон | V | Крипторхизм слева, брюшная форма Гипоспадия срединно- стволовая форма с вентральным искривлением полового члена | <i>WT1</i> <i>c.1303C>T</i> <i>p.Arg435Ter</i> <i>rs121907906</i> | Жив, 1,8 |
| 226 | М | 13,7 | 18,6 | Справа | Стромальный | I | Крипторхизм слева | <i>WT1</i> <i>c.1333A>T</i> <i>p.(R445*)</i> | Жив, 3,9 |

Подавляющее количество мутаций в гене *WT1* было связано с укорочением белка и фактической элиминацией доменов цинковых пальцев, кодируемых экзонами 8-10. В 1 случае, помимо мутации в гене *WT1*, выявлен дополнительный вариант *BRCA2* (с.5286T>G, р.Тyr1762Ter). При исследовании опухолевой ткани обнаружена потеря гетерозиготности только для гена *WT1*. Частота вариантного аллеля гена *BRCA2* в опухоли составила 30%. У 1 пациента была выявлена делеция 8-10-го экзонов гена *WT1*. В 3 случаях делеции затрагивали участок хромосомы 11p13, содержащий гены *PAX6* и *WT1*.

Распределение по латеральности было следующим: 6 (37,5%) пациентов с БПП и 10 (62,5%) с односторонней НБ. Признаки отдаленного метастазирования на момент постановки диагноза зарегистрированы в 3 (18,6%) случаях. Объем опухолевого поражения варьировал от 1,8 до 1600 см³.

Среди 16 больных с *WT1*-ассоциированным синдромом 3 пациента были с синдромом WAGR, из них 2 – с унилатеральной НБ и 1 – с метастатической НБ.

Двум больным с синдромом WAGR и унилатеральной НБ и 5 пациентам с мутацией в гене *WT1* с БПП и локализованной стадией на первом этапе проведена предоперационная ПХТ по схеме VA в течение 6 недель согласно протоколу Umbrella SIOP RTSG 2016. Пяти больным с унилатеральной НБ проведена предоперационная ПХТ по схеме VA в течение 4 недель, учитывая сроки выполнения МГИ. Один пациент с IV стадией заболевания получал предоперационную ПХТ по схеме AVD в течение 6 недель. Трем пациентам на первом этапе выполнено хирургическое лечение.

У 6 (37,5%) пациентов на фоне проводимой терапии отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения объема первичной опухоли от 7 до 184%, из которых у 5 был стромальный вариант НБ. НБ, ассоциированные с мутацией гена *WT1*, имели преимущественно стромальную гистологию (12/16, 75%) ($p < 0,001$).

Клинические проявления у пациентов с НБ, ассоциированной с *WT1*, имеют выраженную вариабельность и представлены в таблице 55.

Медиана времени наблюдения за пациентами с *WT1*-ассоциированным синдромом составила 3,1 года (диапазон – 0,3-5,3 года). За время наблюдения у 4 (25%) больных зарегистрированы события, из которых 2 смерти и у 2 пациентов зафиксирован локальный рецидив основного заболевания.

3.9.2 Анализ пациентов с нефробластомой и мутацией гена *TRIM28*

В анализ включены 4 пациента с мутацией в гене *TRIM28* (Таблица 56). Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ составила 23 месяца (разброс – 5,7-41,4 месяца), при этом медиана возраста на момент выявления мутации в гене *TRIM28* была 40,4 месяца (разброс – 15,8-57,8 месяца).

Распределение по полу было следующим: 3 (75%) мальчика и 1 (25%) девочка. У 2 (50%) детей первые проявления НБ характеризовались увеличением живота. И по 1 (25%) пациенту отмечали болевой синдром и гематурию.

Распределение по стадиям – БПП диагностировано у всех, из них V стадия установлена у 3 пациентов и IV – у 1 .

Всем больным (n=4) на первом этапе проводилась предоперационная ПХТ. Продолжительность курса составила 6 недель – для пациентов с V стадией применяли схему VA и для больного с метастатической стадией – схему AVD. Объём опухолевого поражения по наиболее таргетному очагу варьировал от 21 до 606 см³. На фоне проведенной терапии отмечено сокращение объёма опухоли от 12 до 90%. Во всех случаях диагноз верифицирован морфологически. У 1 больного (ID 209) в левой почке диагностирован перилобарный нефробластоматоз.

Клинические проявления у пациентов с НБ, ассоциированной с мутацией в гене *TRIM28*, имеют выраженную вариабельность (Таблица 56).

Медиана времени наблюдения за больными с мутацией в гене *TRIM28* составила 3,5 года (диапазон – 2,2-4,9 года). Три пациента живы без признаков рецидива основного заболевания, 1 ребёнок умер вследствие метастатического прогрессирования основного заболевания и его рефрактерного течения.

Таблица 56 – Характеристика пациентов с нефробластомой и мутацией гена *TRIM28*

| ИД | Пол | Возраст на момент постановки НБ, месяцы | Возраст на момент выявления <i>TRIM28</i> , месяцы | Латеральность | Гистологический вариант НБ | Стадия согласно терапии | Фенотип | Ген, вариант | Период наблюдения, годы |
|-----|-----|---|--|---------------|--|-------------------------|--|--|-------------------------|
| 13 | Ж | 5,72 | 15,87 | Билатеральная | Эпителиальный с двух сторон | V | Грубые черты лица, в фенотипе стигмы дизэмбриогенеза: телекант. тонкие губы, выступающий фильтр, синехии половой щели | <i>TRIM28</i> с.839+1G>A | 4,9 |
| 105 | М | 41,42 | 54,35 | Билатеральная | Эпителиальный с двух сторон с фокусами анаплазии | IV | При рождении выявлена стволовая гипоспадия, яички – в мошонке. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Задержка темпов речевого развития. | <i>TRIM28</i> с.1162G>T p.Glu388Ter | Умер, 2,2 |
| 160 | М | 12,89 | 33,88 | Билатеральная | Эпителиальный с двух сторон | V | Гемангиомы мягких тканей грудной стенки справа | <i>TRIM28</i> с.2268_2277del p.Ser756fs | 2,9 |
| 209 | М | 32,20 | 57,82 | Билатеральная | Эпителиальный справа/нефробластоматоз слева | V | Грубые черты лица, расстройство аутистического спектра | <i>TRIM28</i> с.2004_2005del p.Cys669ProfsTer5 | 4,0 |

3.9.3 Анализ пациентов с нефробластомой и синдромом Беквита–Видемана

В анализ включены 16 пациентов с синдромом Беквита–Видемана (Таблица 57). Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ составила 40,8 месяца (разброс – 2,4-111,9 месяца), при этом медиана возраста на момент выявления эпигенетического изменения (метилирование ДНК) составила 61 месяц (разброс – 14,7-126 месяцев).

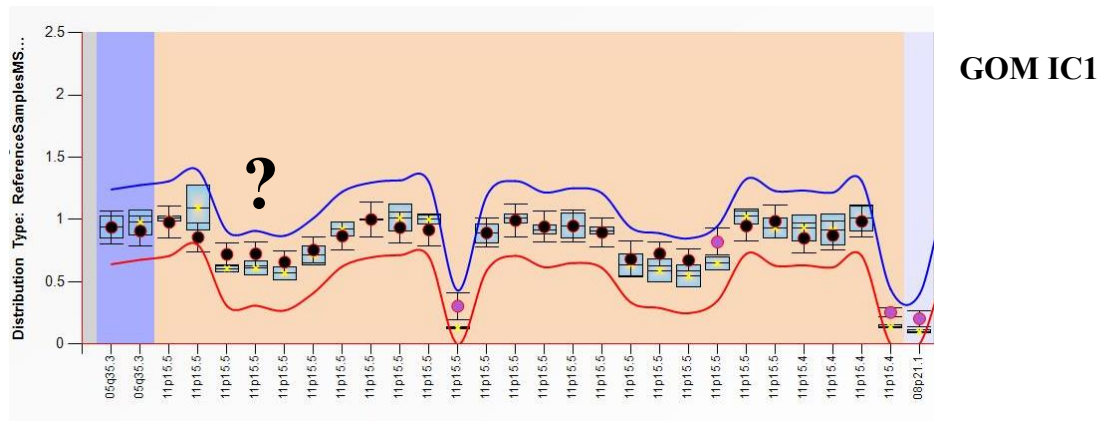
Подавляющее большинство эпигенетических изменений (метилирование ДНК) связано с гиперметилированием *IC1 (H19)* на материнской хромосоме – 14/16 (87,5%). Многим пациентам потребовалось проведение MS-MLPA на нескольких тканях, так как у некоторых больных с синдромом Беквита–Видемана может наблюдаться соматический мозаицизм. На первом этапе исследования методом MS-MLPA у 3 пациентов выявлены эпигенетические изменения (метилирование ДНК), из которых у 2 больных (ID 5, ID 146) установлен классический вариант синдрома Беквита–Видемана и у 1 пациента (ID 21) в связи с недостаточной экспрессией генов *H19* (центр импринтинга 1, *IC1*) заподозрен соматический мозаицизм – ему было выполнено дополнительное исследование методом MS-MLPA на ДНК, выделенной из ткани опухоли, и почки, свободной от опухоли (Рисунок 34). Принимая во внимание выявленное гиперметилирование *IC1/(H19)* на материнской хромосоме на ткани опухоли и почке, свободной от опухоли, ребёнку установлен соматический мозаицизм синдрома Беквита–Видемана. Одному пациенту (ID 179) диагноз синдрома Беквита–Видемана поставлен клинически, учитывая классические фенотипические проявления, мужской кариотип (46,XY) – по данным цитогенетического исследования, отсутствие мутаций генов по данным NGS и невозможность выполнить MS-MLPA на ДНК, выделенной из ткани опухоли и ткани почки, свободной от опухоли, а также гистологический вариант (тотально некротизированный) и объём выполненной операции (резекция почки с опухолью).

Таблица 57 – Характеристика пациентов с нефробластомой, ассоциированной с синдромом Беквита–Видемана

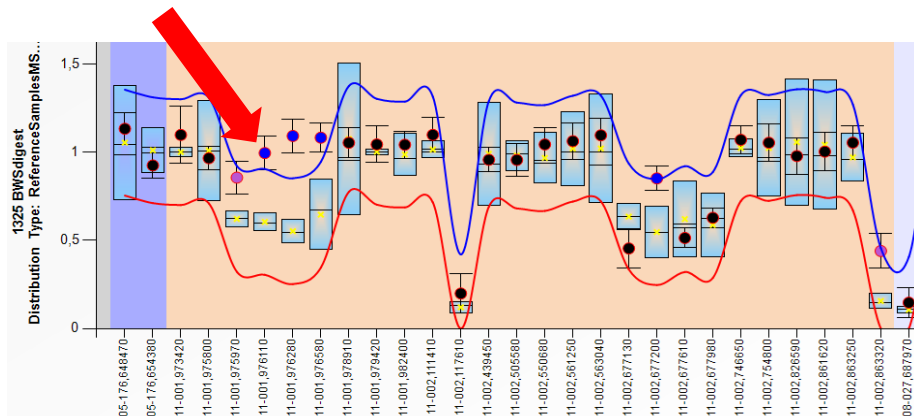
| ИД | Пол | Возраст на момент постановки диагноза НБ, месяцы | Возраст на момент выявления метилирования ДНК, месяцы | Латеральность | Гистологический вариант НБ | Стадия согласно терапии | Фенотип | Материал | | | Период наблюдения, годы |
|----|-----|--|---|---------------|---|-------------------------|---|-----------------------|------------------|-------------------|-------------------------|
| | | | | | | | | кровь | опухоль | почка без опухоли | |
| 5 | Ж | 15,4 | 18 | Слева | Тотально-некротизированный | IV | Макроглоссия Пупочная грыжа | IC2 (CDKN1) LOM | Не выполнялось | | Жива, 5,2 |
| 18 | Ж | 49 | 89,1 | Билатеральная | Эпителиальный справа/ регрессивный слева | V | Изолированная гемигипертрофия | Нет | IC1 (H19) GOM | Нет | Жива, 4,8 |
| 21 | М | 11,6 | 14,7 | Слева | Стромальный | I | Макроглоссия Пупочная грыжа Органомегалия | IC1 (H19) GOM | | | Жив, 4,7 |
| 24 | Ж | 31,7 | 68,7 | Билатеральная | Диффузная анаплазия справа/нефробластоматоз слева | V | Изолированная гемигипертрофия | Нет | IC1 (H19) GOM | Нет | Жива, 4,6 |
| 44 | Ж | 36,4 | 67,3 | Билатеральная | Регрессивный справа/стромальный слева | V | Изолированная гемигипертрофия | Нет | IC1 (H19) GOM | | Жива, 4,1 |

| | | | | | | | | | | | |
|-----|---|-------|-------|---------------|---|----|---|-----|---------------|----------------|------------------------------------|
| 75 | М | 37,3 | 57,8 | Билатеральная | Эпителиальный справа/тотально-некротизированный слева | V | Изолированная гемигипертрофия | Нет | IC1 (H19) GOM | Не выполнялось | Жив, 3,2 |
| 89 | М | 56,1 | 71 | Билатеральная | Эпителиальный справа/регрессивный слева | IV | Воронкообразная грудная клетка, гемигипертрофия | Нет | IC1 (H19) GOM | Не выполнялось | Жив, 2,7 |
| 91 | Ж | 111,9 | 126,7 | Справа | Регрессивный | II | Сколиоз II-III степени Изолированная гемигипертрофия | Нет | IC1 (H19) GOM | Не выполнялось | Жива, 2,7 |
| 103 | М | 49,1 | 82,7 | Билатеральная | Смешанный справа/нефробластоматоз слева | IV | Макросомия | Не | IC1 (H19) GOM | Не выполнялось | Жив, 4,3 |
| 137 | Ж | 50,4 | 91,2 | Слева | Эпителиальный | IV | Эпикантус, микрогнатия | Нет | IC1 (H19) GOM | Нет | Жива, метастатический рецидив, 5,7 |
| 138 | Ж | 18 | 59,3 | Билатеральная | Регрессивный справа/нефробластоматоз слева | V | Невус на левой стопе | Нет | IC1 (H19) GOM | | Жива, 4,9 |

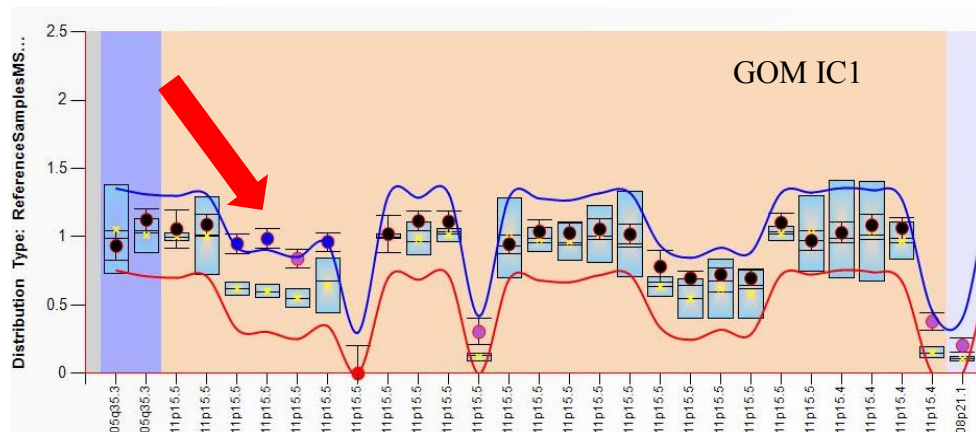
| | | | | | | | | | | | |
|-----|---|------|------|---------------|--|----|--|---------------|----------------|----------------|-----------|
| 146 | М | 2,4 | 22,3 | Билатеральная | Эпителиальный справа/нефро-бластоматоз слева | V | Пороки развития мочеполовой системы, макроглоссия | ICI (H19) GOM | | Не выполнялось | Жив, 3,2 |
| 169 | Ж | 32 | 41 | Билатеральная | Нефро-бластоматоз справа/регрессивный слева | V | Экстракорпоральное оплодотворение | Нет | ICI (H19) GOM | Не выполнялось | Жива, 2,3 |
| 179 | М | 54,7 | 54,7 | Справа | Тотально-некротизированный | I | Гепатомегалия, увеличение размеров почек, пупочная грыжа, макроглоссия | Нет | Не выполнялось | | Жив, 2,3 |
| 187 | Ж | 24,7 | 30 | Билатеральная | Регрессивный справа/эпителиальный слева | V | Нефромегалия | Нет | ICI (H19) GOM | Нет | Жива, 2,0 |
| 207 | Ж | 72,1 | 80 | Слева | Смешанный | IV | Гемигипертрофия | Нет | ICI (H19) GOM | Нет | Жива, 1,6 |



1. ДНК лейкоцитов из периферической крови



2. Ткань опухоли



3. Ткань почки, свободной от опухоли

Рисунок 34 – Эпигенетические изменения (метилирование ДНК), выявленные у пациента (ID 21) при исследовании методом MS-MLPA (1 – ДНК, выделенная из периферической крови; 2 – ДНК, выделенная из ткани опухоли; 3 – ДНК, выделенная из ткани почки, свободной от опухоли)

После второго этапа исследования у 14/14 пациентов выявлены эпигенетические изменения (метилирование ДНК) – гиперметилирование *IC1 (H19)* на материнской хромосоме, в том числе у ID 21 и ID 146.

В целях подтверждения соматического мозаицизма дополнительно исследована ДНК, выделенная из ткани почки, свободной от опухоли, у 8/14 пациентов. У 2 больных (ID 44, ID 138) в крови эпигенетических изменений (метилирование ДНК) не выявлено, однако они обнаружены при исследовании ДНК, выделенной из ткани опухоли и почки, свободной от опухоли, что также подтверждает соматический мозаицизм синдрома Беквита–Видемана.

Принимая во внимание, что у 10 пациентов установлены фенотипические проявления синдрома Беквита–Видемана при наличии эпигенетических изменений (метилирование ДНК – гиперметилирование *IC1 (H19)* на материнской хромосоме)), выявленное при исследовании ДНК, выделенной из ткани опухоли методом MS-MLPA, и исключены иные причины синдромальной патологии, данные больные были расценены как случаи соматического мозаицизма синдрома Беквита–Видемана.

Распределение по полу было следующим: 7 (43,7%) мальчиков и 9 (56,3%) девочек. У 5 (31,2%) детей первые проявления НБ характеризовались увеличением живота и пальпируемым новообразованием. У 10 (62,5%) пациентов новообразование обнаружено в рамках динамического наблюдения у специалистов, учитывая фенотипические проявления. И у 1 (6,3%) больного заболеванию сопутствовала гематурия.

Распределение по стадиям: БПП диагностирована у 10 (62,5%) пациентов, из которых V стадия была у 8 и IV стадия – у 2 больных. Унилатеральная НБ диагностирована у 6 (37,5%) пациентов, из которых IV стадия была у 3 II стадия – у 2 и I стадия – у 1 больного.

Всем пациентам ($n=16$) на первом этапе проводилась предоперационная ХТ. Продолжительность курса составила 6 недель для пациентов с V стадией по схеме VA и по схеме AVD – для больного с метастатической стадией. У пациентов с унилатеральной НБ ПХТ проведена по схеме VA в течение 4 недель. Объем

опухолевого поражения по наиболее таргетному очагу варьировал от 22 до 1173 см³. На фоне проведенной терапии отмечено сокращение объема опухоли от 99% до 0%. Во всех случаях диагноз верифицирован морфологически. У большинства пациентов с БПП диагностированы участки нефробластоматоза на фоне НБ или НБ одной стороны и нефробластоматоз в контралатеральной почке – 9/10 (90%).

Клинические проявления у пациентов с НБ, ассоциированной с синдромом Беквита–Видемана, имелись с рождения, и, несмотря на отсутствие диагноза, 10/16 (62,5%) больных наблюдались у специалистов разного профиля (Таблица 57).

Медиана времени наблюдения за пациентами с синдромом Беквита–Видемана составила 3,6 года (диапазон – 1,6-5,7 года). За время наблюдения только у 1 ребёнка зафиксирован метастатический рецидив основного заболевания.

3.9.4 Анализ пациентов с нефробластомой с другими мутациями генов

Важным аспектом нашего исследования является идентификация у части пациентов редких патогенных вариантов в генах, часть из которых не являются классическими для НБ, таких как *REST* ($n=2$), *BRCA2* ($n=1$), *PIK3CD* ($n=1$), *CDC73* ($n=1$) (Таблица 58).

Мутации в генах *REST* и *CDC73*, согласно опубликованным данным, выявляются не более чем в 2% случаев НБ. Ген *BRCA2* относится к общим генам предрасположенности к раку, и скорее всего повышает риск развития множественных видов рака. Ген *PIK3CD* относится к генам предрасположенности к врожденным иммунным дефектам.

Для 2 пациентов с мутацией гена *REST* проведен сегрегационный анализ. У 1 больного клинически здоровые сиблинги являются носителями аналогичной мутации (мать носителем не является, данные об отце недоступны в связи с его смертью), у 1 ребёнка носителем мутации является отец (клинически здоров).

Таблица 58 – Характеристика пациентов с нефробластомой с другими мутациями генов

| ИД | Пол | Возраст на момент постановки диагноза НБ, месяцы | Возраст на момент выявления мутации, месяцы | Латеральность | Гистологический вариант НБ | Стадия согласно терапии | Фенотип | Ген, вариант | Период наблюдения, годы |
|-----|-----|--|---|---------------|--|-------------------------|---|--|-------------------------|
| 106 | М | 11,4 | 13,7 | Справа | Регрессивный | II | Родители глухонемые, кожные покровы инфицированы | <i>PIK3CD</i> с.1844A>G p.His615Arg | Умер, 1,5 |
| 115 | Ж | 43,6 | 51,2 | Билатеральная | Бластемный слева/ регрессивный справа | V | Фиброматоз десен Детский церебральный паралич | <i>REST</i> с.2668_2671del p.Glu891ProfsTer6 | Жива, 5,1 |
| 174 | М | 8,8 | 16 | Билатеральная | Бластемный справа/ нефробластоматоз слева | V | Мегауретер двусторонний Пиелоктазия слева Клапан задней уретры Судороги. Задержка психомоторного развития Бульбарные нарушения Персистирующая верхняя полая вена, дренирующая в коронарный синус Множественные дефекты межпредсердной перегородки | <i>CDC73</i> (синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти) с.1A>G p.Met1Val rs1558276054 | Жив, 2,2 |

Продолжение таблицы 58

| | | | | | | | | | |
|-----|---|----|------|---------------|--|---|--|---|------------|
| 181 | М | 80 | 85,5 | Справа | Тотально-некротизированный | I | Крипторхизм Ожирение | <i>REST</i> с.534del р.Arg179GlufsTer57 | Жив 2,2 |
| 79 | Ж | 11 | 29 | Билатеральная | Нефробластоматоз справа Смешанный слева | V | Липомы подмышечной области Поликистоз почек | <i>BRCA2</i> с.5286T>G р.Tyr1762Ter | Жива 3 |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше ретроспективное, моноцентрическое исследование представляет собой всесторонний анализ клинических, молекулярно-генетических особенностей и данных о выживаемости 168 пациентов с НБ. Больные включались в исследование в период с 1 сентября 2019 г. по 1 июня 2024 г. Возраст пациентов на момент включения варьировался от 1 до 192,2 месяца. Все пациенты получали терапию в соответствии с рекомендациями протокола Umbrella SIOP RTSG 2016.

Сильной стороной нашего исследования является разделение пациентов на 4 большие группы, в каждой из которых проведен анализ выживаемости в зависимости от пола, возраста, латеральности, стадии, объема первичной опухоли и после проведения ПХТ, гистологической группы риска. Главным результатом нашей работы является выявление (эпи)генетической предрасположенности у 24,4% ($n=41$) пациентов с НБ. Слабыми сторонами нашего исследования являются его ретроспективный характер и небольшое число пациентов в группах, что не позволяет выполнить многофакторный анализ прогностического влияния на выживаемость известных или спорных неблагоприятных факторов (например, пол, возраст пациента на момент постановки диагноза). Ограничения МГИ включают относительно небольшой размер выборки, что не позволяет сделать окончательные выводы о пенетрантности и полном спектре фенотипов для некоторых редких вариантов.

Демографические данные пациентов в нашем исследовании сопоставимы с теми, которые были продемонстрированы в популяционном анализе у детей с опухолями почек с преобладанием девочек в общей когорте пациентов (соотношение 1,14:1) и дебютом заболевания до 10 лет у 96,5% пациентов с НБ [55]. В нашей когорте пациентов также преобладали лица женского пола (101 девочка и 67 мальчика, соотношение д:м составило 1,5:1) с дебютом заболевания в общей когорте пациентов до 10 лет у 93,4% пациентов. Следует отметить, что доля пациентов с БПП (17,8%) и СПО (24,4%) несколько превышает

верхнюю границу диапазона в опубликованных ранее работах [31, 56, 64, 85, 115, 127, 128, 132]. Последнее может объясняться углубленным характером генетического тестирования, включившего не только поиск точечных мутаций методом NGS, но и анализ хромосомных перестроек (MLPA) и эпигенетических нарушений (MS-MLPA).

Результаты исследования демонстрируют высокую 5-летнюю ОВ для всех групп пациентов: 98,1% – для больных с унилатеральной НБ, 97,1% – для пациентов с метастатической НБ, 92,7% – для детей с НБ, ассоциированными с СПО, и 93,3% – для больных с БПП.

Пол не является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с НБ [35, 88, 89, 103]. Однако при оценке выживаемости в зависимости от пола наименьшие показатели 5-летней БСВ были отмечены у девочек с метастатической стадией НБ – 48,8% ($p=0,7$) по сравнению с девочками с унилатеральной НБ – 75,3% и БПП – 79,3%.

Возраст старше 4 лет на момент постановки диагноза относится к неблагоприятному прогностическому фактору [74]. При анализе нашей когорты пациентов также выявлено, что 5-летняя БСВ ниже у больных данного возраста во всех группах, кроме пациентов с БПП, и составила 64,4% у больных с унилатеральной НБ, 43,2% – у пациентов с метастатической НБ и 100% – у детей с БПП. Данная ситуация связана с тем, что группа пациентов с БПП была малочисленной ($n=4$) и за время наблюдения событий у них не отмечалось.

В соответствии с данными SIOP, объём опухоли, превышающий 500 см^3 после ПХТ, является значимым прогностическим фактором у пациентов с НБ [99]. В рамках настоящего исследования нами было проанализировано прогностическое значение объёма опухоли ($\geq 500 \text{ см}^3$ или $< 500 \text{ см}^3$) до и после ПХТ у больных с односторонней НБ. При оценке 5-летней БСВ как у пациентов с унилатеральной НБ, так и у пациентов с метастатической стадией НБ, установлено, что более низкие показатели БСВ ассоциированы с объёмом первичной опухоли $\geq 500 \text{ см}^3$ по сравнению с больными, имевшими объём первичной опухоли $< 500 \text{ см}^3$. Показатели БСВ составили 59,6% против 85,9%

($p=0,024$) для пациентов с унилатеральной НБ и 49,7% против 58,4% ($p=0,7$) для больных с метастатической НБ соответственно. Аналогичные результаты были получены при оценке 5-летней БСВ у пациентов с унилатеральной и метастатической НБ с объёмом опухоли $\geq 500 \text{ см}^3$ или $< 500 \text{ см}^3$ после ПХТ – более низкие показатели БСВ также наблюдались у пациентов с объёмом первичной опухоли $\geq 500 \text{ см}^3$ по сравнению с теми, у кого он был $< 500 \text{ см}^3$. Это составило 36,5% против 77,3% ($p=0,086$) для пациентов с унилатеральной НБ и 37,5% против 57,3% ($p=0,032$) для больных с метастатической НБ соответственно. Необходимо принять во внимание ограниченность размера выборки пациентов с опухолевым объёмом $\geq 500 \text{ см}^3$ после ХТ ($n=4$) в группе с метастатической стадией НБ.

Стадия заболевания у пациентов с НБ относится к значимому прогностическому фактору [109]. Несмотря на тот факт, что результаты ОВ у пациентов с унилатеральной и метастатической стадией НБ высоки – 97,1% и 93,3% соответственно, – большое значение имеет локальная стадия. В представленной нами когорте пациентов с унилатеральной НБ самые низкие показатели 5-летней БСВ были у пациентов с 3-й локальной стадией – 51,4% против 69,4% и 93,6% у пациентов со 2-й и 1-й локальными стадиями соответственно ($p=0,004$). Однако у пациентов с метастатической НБ самые низкие показатели были у пациентов со 2-й локальной стадией – 33,3% против 59,2% и 71,3% у пациентов с 3-й и 1-й локальными стадиями соответственно. Данная ситуация связана с тем, что со 2-й локальной стадией было всего 4 пациента, из которых у 2 отмечалось прогрессирование заболевания.

В нашем исследовании не отмечено различий в выживаемости в зависимости от гистологической классификации риска SIOP у пациентов с унилатеральной НБ, однако у больных с метастатической НБ продемонстрировано, что 5-летняя БСВ была ниже у пациентов, отнесенных к группе промежуточного риска, – 38,9% по сравнению с больными из группы высокого риска – 62,9% и группы низкого риска – 66,7%, что может быть обусловлено гетерогенностью групп пациентов.

В настоящее время значимыми молекулярно-генетическими факторами при НБ являются LOH 1p и/или 16q, а также 1q gain [10, 39, 61]. В ходе нашего исследования выявлено небольшое количество потенциально неблагоприятных соматических биомаркеров, что не позволило оценить их влияние на выживаемость у пациентов с НБ. Однако нами проанализированы 17 пациентов с НБ и увеличением числа копий 1q и выявлено, что у больных с увеличением числа копий 1q 5-летняя БСВ была достоверно хуже и составила 25,4% ($p < 0,001$).

Проведенное нами исследование подтверждает значительную долю наследственных форм в этиологии НБ и предоставляет важные данные о спектре и частоте генетических нарушений в российской когорте пациентов. Одним из главных результатов нашей работы является выявление (эпи)генетической предрасположенности у 24,4% ($n=41$) пациентов с НБ в общей когорте и у 82,7% ($n=24$) больных с БПП. Подобный комплексный подход, показанный в нашем исследовании, является современным стандартом диагностики, так как наследственная предрасположенность к НБ крайне гетерогенна и не ограничивается лишь точечными мутациями в гене *WT1* [17, 67].

Наиболее частыми нашими находками стали нарушения в гене *WT1*, выявленные у 20% (16/80) пациентов. При этом спектр этих нарушений был разнообразен: помимо классических точечных мутаций, мы обнаружили крупные делеции *WT1*, ассоциированные как с изолированными формами, так и с синдромом WAGR. Важным наблюдением является преобладание стромального гистологического типа среди опухолей у пациентов с абберациями в гене *WT1*, что согласуется с известной ролью этого гена в дифференцировке мезенхимальных предшественников при образовании почечных канальцев [17, 129]. В нашей выборке преобладали мутации фреймшифт, приводящие к укорочению белка и утрате доменов цинковых пальцев, в отличие от другого исследования, где была отмечена большая частота миссенс-мутаций *WT1*. Среди наших пациентов миссенс-мутация с.1349A>G p.His450Arg встретила только один раз, но она была локализована в 8-м экзоне, что отмечено как hot spot область в гене *WT1*. Наиболее частая мутация в гене *WT1* в нашей выборке –

c.1303C>T (p.Arg435Ter) – отмечена у 2 (12,5%) пациентов. У больных с точечными мутациями в гене *WT1* отмечался ранний возраст манифестации заболевания (15,1 месяца), высокая частота БПП (10/16, 62,5%) и сопутствующих аномалий мочеполовой системы (8/16, 50%), что характерно для *WT1*-ассоциированных синдромов [17]. У всех 3 пациентов с делецией генов *PAX6* и *WT1* наблюдали аниридию, что в сочетании с НБ является проявлением синдрома WAGR [129].

TRIM28-ассоциированная НБ диагностирована у 4 пациентов. Белок TRIM28 (также известный как KAP1/TIF1beta) является фактором регуляции транскрипции и принимает участие в различных внутриклеточных процессах, включая дифференцировку клеток, репарацию повреждений ДНК, апоптоз и аутофагию [53, 126]. Во всех случаях опухоли имели эпителиальный гистологический тип и билатеральную локализацию, также обращает на себя внимание ранний возраст манифестации опухоли (12,5 месяца). Это соответствует недавно описанному фенотипу *TRIM28*-ассоциированной наследственной НБ, для которой характерна именно эта триада признаков [53, 126]. Наше исследование дополнительно расширяет спектр мутаций в этом гене.

В нашей работе мутации гена *REST* были выявлены в 2/80 (2,5%) случаях, билатеральная опухоль обнаружена только в 1 (50%) наблюдении. Следует отметить, что у 2 (100%) наших пациентов отмечены особенности фенотипа, в одном случае – фиброматоз десен, в другом случае – крипторхизм.

Важным аспектом нашего исследования является идентификация у части пациентов редких патогенных вариантов в генах, часть из которых не являются классическими для НБ, например такие, как *BRCA2* ($n=1$), *PIK3CD* ($n=1$), *CDC73* ($n=1$).

Ген *BRCA2* относится к общим генам предрасположенности к онкологии и скорее повышает риск развития множественных видов рака. Ген *PIK3CD* относится к генам предрасположенности к врожденным иммунным дефектам. Ген *CDC73* кодирует белок парафибромин, компонент комплекса PAF1 (PAF1C), который взаимодействует с РНК-полимеразой II и регулирует элонгацию

транскрипции. Мутации в гене *CDC73* в основном связаны с наследственным синдромом гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НПТ-ЖТ), карциномой паращитовидной железы и опухолями почек, обычно наследуемыми по аутосомно-доминантному типу [51]. В нашем исследовании у пациента с билатеральной НБ выявлена мутация с.1A>G (p.Met1Val), приводящая к нарушению иницирующего кодона в мРНК. Этот вариант был описан у лиц с заболеваниями, связанными с геном *CDC73* [82], в том числе и при НБ [42].

Эпигенетические нарушения, характерные для синдрома Беквита–Видемана, были выявлены у 20% пациентов. Даже у несиндромальных больных в ткани опухоли с высокой частотой выявляют изменения в области 11p15, подобные изменениям при данном синдроме [107]. В нашем исследовании эпигенетические изменения в герминальной ДНК были подтверждены в 3/16 (18,7%) случаях. При этом фенотип синдрома Беквита–Видемана в нашей когорте был достаточно вариабельным, а гистологические типы опухолей разнообразными, что подчеркивает необходимость рутинного эпигенетического тестирования у всех больных с НБ, особенно с макросомией или иными стигмами синдрома Беквита–Видемана, даже при отсутствии классической клинической картины.

Результаты нашего исследования подтверждают, что пациенты с БПП имеют высокую ассоциацию с СПО – в 23/29 (79,3%) случаях на основании МГИ были установлены СПО, что несомненно является преимуществом настоящего исследования, несмотря на ретроспективный характер работы.

Пациенты с односторонней НБ и СПО относятся к группе высокого риска развития метакронной двусторонней опухоли, и согласно протоколу Umbrella SIOP RTSG 2016 в целях возможности проведения нефронсохраняющей операции в данной ситуации применяют терапию, предусмотренную при двусторонней НБ [84]. В нашем исследовании 2 пациента с синдромом WAGR получили лечение согласно данным рекомендациям, в остальных 16 случаях терапия проводилась согласно установленной стадии заболевания и 5-летняя ОВ и БСВ для больных с

СПО составили 92,7% и 82,8% соответственно. За время наблюдения только у 2 (11,1%) пациентов были зафиксированы события.

ВЫВОДЫ

1. К статистически значимым неблагоприятным прогностическим факторам БСВ относились объем первичной опухоли $\geq 500 \text{ см}^3$ ($p=0,024$) и локальная стадия заболевания ($p=0,004$) у пациентов с унилатеральной НБ, объем опухоли после ПХТ $\geq 500 \text{ см}^3$ у пациентов с метастатической НБ ($p=0,032$), а также увеличение числа копий 1q ($p=0,00076$).

2. Медиана возраста пациентов с НБ и СПО составила 19 месяцев, что статистически значимо ниже, чем у пациентов без СПО – 45 месяцев ($p<0,001$). В подгруппе пациентов с БПП медиана возраста также была ниже при наличии СПО и составила 25 месяцев против 30 месяцев в группе без СПО. Клинические симптомы заболевания наблюдались у большинства пациентов с НБ (85,5%). Наиболее частым признаком было увеличение объема живота и/или пальпируемое новообразование в брюшной полости (61,5%). Медиана времени от появления первых симптомов до верификации диагноза составила 0,13 месяца. У пациентов с СПО реже выявлялась IV стадия заболевания (21,9% против 25,4% в группе без СПО) и чаще диагностировалось БПП (56,1%). В исследуемой когорте 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 при односторонней НБ в группах с СПО и без таковых не различался, составляя в среднем $334,9 \text{ см}^3$. 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 исследуемой когорте СПО выявлены у 24,4% пациентов с НБ, а среди больных с БПП их частота достигала 79,3%. В структуре выявленных

наследственных и эпигенетических нарушений преобладали *WT1*-ассоциированные синдромы и синдром Беквита–Видемана; мутации гена *TRIM28* встречались гораздо реже.

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 3 месяца до достижения возраста 8 лет. Эта стратегия направлена на своевременное выявление НБ и других потенциальных ЗНО.

2. Диагностика НБ в обязательном порядке включает морфологическое исследование, которое 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 тактики дальнейшей терапии и оценки прогноза.

3. Всем пациентам с НБ показано медико-генетическое консультирование и МГИ (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 ЗНО.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|------|--|
| БПП | – билатеральное поражение почек |
| БРВ | – безрецидивная выживаемость |
| БСВ | – бессобытийная выживаемость |
| ВВП | – выживаемость без прогрессирования |
| ДДС | – синдром Дениса–Драша |
| ДИ | – доверительный интервал |
| ДНК | – дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЗНО | – злокачественное новообразование |
| КТ | – компьютерная томография |
| ЛТ | – лучевая терапия |
| ЛУ | – лимфатические узлы |
| МРТ | – магнитно-резонансная томография |
| НБ | – нефробластома |
| ОВ | – общая выживаемость |
| ОР | – отношение рисков |
| ОХЧО | – очень хороший частичный ответ |
| ПЗ | – прогрессирование заболевания |
| ПО | – полный ответ |
| ПХТ | – полихимиотерапия |
| ПЦР | – полимеразная цепная реакция |
| СЗ | – стабилизация заболевания |
| СОД | – суммарная очаговая доза |
| СПО | – синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям |
| УЗИ | – ультразвуковое исследование |
| ХТ | – химиотерапия |
| ЧО | – частичный ответ |
| ЭДТА | – этилендиаминтетрауксусная кислота |

- CCLG – Children’s Cancer and Leukaemia Group, ранее UKCCLG
– Группа по изучению детского рака и лейкемии
- COG – Children’s Oncology Group – Детская онкологическая группа
- JWiTSG – Japanese Wilms Tumor Study Group – Японская группа по изучению опухолей Вильмса
- LOH – loss of heterozygosity – потеря гетерозиготности
- MLPA – Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification
– мультиплексная амплификация лигазно-связанных проб
- MS-MLPA – Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification – метилчувствительная мультиплексная амплификация лигазно-связанных проб
- NGS – Next-generation sequencing – секвенирование нового поколения
- NWTS – National Wilms Tumor Study – Национальная исследовательская группа по опухоли Вильмса
- RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumours – критерии оценки ответа на лечение при солидных опухолях
- SIOP – International Society of Pediatric Oncology
– Международное общество детских онкологов
- SIOP-RTSG – SIOP Renal Tumor Study Group – Международное общество детских онкологов группа по изучению опухолей почек

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Врожденная мезобластная нефрома. Собственный опыт НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России / Г.Б. Сагоян, М.В. Рубанская, Д.В. Шевцов [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2019. – Т. 6. – № 4. – С. 25-32.
2. Диагностика и тактика ведения билатеральной нефробластомы на клиническом примере девочек из монохориальной триамниотической тройни / М.В. Рубанская, Г.Б. Сагоян, М.А. Рубанский [и др.] // StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. – 2019. – Т. 62. – № 4. – С. 74-81.
3. Клинико-генетические особенности пациентов с нефробластомой, ассоциированной с мутацией гена REST / Г.Б. Сагоян, В.В. Семенова, Т.В. Наседкина [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2026. – Т. 13. – № 1. – С. 45-50.
4. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические характеристики у пациентов с билатеральным поражением почек / Г.Б. Сагоян, А.М. Митрофанова, А.М. Сулейманова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2026. – Т. 25. – № 1. – С. 114-130.
5. Нефробластома как проявление синдрома Дениса–Драша: описание серии клинических случаев / Г.Б. Сагоян, М.В. Рубанская, А.П. Казанцев [и др.] // Педиатрия. – 2020. – Т. 99. – № 5. – С. 97-101.
6. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) / О.П. Рыжкова, О.Л. Кардымон, Е.Б. Прохорчук [и др.] // Медицинская генетика. – 2017. – Т. 16. – № 7. – С. 4-17.
7. A unique subset of low-risk Wilms tumors is characterized by loss of function of TRIM28 (KAP1), a gene critical in early renal development: A Children's Oncology Group study / A.E. Armstrong, S. Gadd, V. Huff [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13. – № 12. – P. e0208936.

8. Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration / J.S. Dome, N. Graf, J.I. Geller [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – № 27. – P. 2999-3007.
9. AREN0532 and AREN0533 study committees. Augmentation of Therapy for Combined Loss of Heterozygosity 1p and 16q in Favorable Histology Wilms Tumor: A Children's Oncology Group AREN0532 and AREN0533 Study Report / D.B. Dix, C.V. Fernandez, Y.Y. Chi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37. – № 30. – P. 2769-2777.
10. Association of Chromosome 1q Gain with Inferior Survival in Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report from the Children's Oncology Group / E.J. Gratas, J.S. Dome, L.J. Jennings [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 3189-3194.
11. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica Wilms Tumor Working Group. Genomic profiling by whole-genome single nucleotide polymorphism arrays in Wilms tumor and association with relapse / D. Perotti, F. Spreafico, F. Torri [et al.] // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2012. – Vol. 51. – № 7. – P. 644-653.
12. Beckwith, J.B. Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study / J.B. Beckwith, N.F. Palmer // *Cancer.* – 1978. – Vol. 41. – № 5. – P. 1937-1948.
13. Beckwith, J.B. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor / J.B. Beckwith, N.B. Kiviat, J.F. Bonadio // *Pediatr. Pathol.* – 1990. – Vol. 10. – № 1-2. – P. 1-36.
14. Biallelic BRCA2 mutations are associated with multiple malignancies in childhood including familial Wilms tumour / S. Reid, A. Renwick, S. Seal [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2005. – Vol. 42. – № 2. – P. 147-151.
15. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer / S. Reid, D. Schindler, H. Hanenberg [et al.] // *Nat. Genet.* – 2007. – Vol. 39. – № 2. – P. 162-164.
16. Bilateral Wilms tumors (WT) treated with the SIOP 93 protocol in France: epidemiological survey and patient outcome / H. Sudour, G. Audry, G. Schleimacher [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2012. – Vol. 59. – № 1. – P. 57-61.

17. Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features / J. Charlton, S. Irtan, C. Bergeron [et al.] // *Expert. Rev. Mol. Med.* – 2017. – Vol. 19. – P. e8.
18. Cancer-prone syndrome of mosaic variegated aneuploidy and total premature chromatid separation: report of five infants / T. Kajii, T. Ikeuchi, Z.Q. Yang [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2001. – Vol. 104. – № 1. – P. 57-64.
19. Case Report: Two clinical cases of Wilms tumor comorbid to gingival fibromatosis in young children with constitutionally mutated REST / A.S. Salomatina, L.A. Yasko, M.A. Kurnikova [et al.] // *Front. Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1192489.
20. Characteristics and outcome of stage II and III non-anaplastic Wilms' tumour treated according to the SIOP trial and study 93-01 / N. Graf, H. van Tinteren, C. Bergeron [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 48. – № 17. – P. 3240-3248.
21. Characteristics of Nephroblastoma/Nephroblastomatosis in Children with a Clinically Reported Underlying Malformation or Cancer Predisposition Syndrome / N. Welter, A. Wagner, R. Furtwängler [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13. – № 19. – P. 5016.
22. Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: The 30-year SIOP-RTSG experience / J.A. Hol, M.C.J. Jongmans, H. Sudour-Bonnange [et al.] // *Cancer.* – 2021. – Vol. 127. – № 4. – P. 628-638.
23. Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH / A. Weirich, I. Leuschner, D. Harms [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12. – № 3. – P. 311-319.
24. Clinicopathologic findings predictive of relapse in children with stage III favorable-histology Wilms tumor / P.F. Ehrlich, J.R. Anderson, M.L. Ritchey [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – № 9. – P. 1196-1201.
25. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Group / D.M. Green, N.E. Breslow, J.B. Beckwith [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – № 1. – P. 237-245.

26. Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in Wilms tumor as an indicator of low risk: report of the international society of paediatric oncology (SIOP) nephroblastoma trial and study 9 / L. Boccon-Gibod, A. Rey, B. Sandstedt [et al.] // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2000. – Vol. 34. – № 3. – P. 183-190.
27. Constitutional UPD for chromosome 11p15 in individuals with isolated hemihyperplasia is associated with high tumor risk and occurs following assisted reproductive technologies / C. Shuman, A.C. Smith, L. Steele [et al.] // *Am. J. Med. Genet A.* – 2006. – Vol. 140. – № 14. – P. 1497-1503.
28. D'Angio G.J. Pre- or postoperative therapy for Wilms' tumor? / G.J. D'Angio // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – № 25. – P. 4055-4057.
29. Diagnosis of Beckwith–Wiedemann syndrome in children presenting with Wilms tumor / S.P. MacFarland, K.A. Duffy, T.R. Bhatti [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2018. – Vol. 65. – № 10. – P. e27296.
30. DICER1 – Related Tumor Predisposition / K.A.P. Schultz, D.R. Stewart, J. Kamihara [et al.], editors // *GeneReviews*[®] [Internet]. – Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. – 2014 Apr 24 [updated 2026 Mar 25].
31. Distinct pathways for genetic and epigenetic predisposition in familial and bilateral Wilms tumor / J. Wegert, S. Appenzeller, T.D. Treger [et al.] // *Genome Med.* – 2025. – Vol. 17. – № 1. – P. 49.
32. Doxorubicin for favorable histology, Stage II–III Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Studies / N.E. Breslow, S.S. Ou, J.B. Beckwith [et al.] // *Cancer.* – 2004. – Vol. 101. – № 5. – P. 1072-1080.
33. Epidemiology of Wilms tumor / N. Breslow, A. Olshan, J.B. Beckwith [et al.] // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1993. – Vol. 21. – № 3. – P. 172-181.
34. Evaluation of boost irradiation in patients with intermediate-risk stage III Wilms tumour with positive lymph nodes only: Results from the SIOP-WT-2001 Registry / R. Dávila Fajardo, E. Oldenburger, C. Rube [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2018. – Vol. 65. – № 8. – P. e27085.

35. Evaluation of needle biopsy as a potential risk factor for local recurrence of Wilms tumour in the SIOP WT 2001 trial / S. Irtan, H. Van Tinteren, N. Graf [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2019. – Vol. 116. – P. 13-20.
36. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith–Wiedemann syndrome: an international consensus statement / F. Brioude, J.M. Kalish, A. Mussa [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 14. – № 4. – P. 229-249.
37. Familial primary hyperparathyroidism complicated with Wilms' tumor / A. Kakinuma, I. Morimoto, Y. Nakano [et al.] // *Intern. Med.* – 1994. – Vol. 33. – № 2. – P. 123-126.
38. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor--new definitions with prognostic significance: a report from the National Wilms Tumor Study Group / P. Faria, J.B. Beckwith, K. Mishra [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1996. – Vol. 20. – № 8. – P. 909-920.
39. Gain of 1q As a Prognostic Biomarker in Wilms Tumors (WTs) Treated With Preoperative Chemotherapy in the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) WT 2001 Trial: A SIOP Renal Tumours Biology Consortium Study / T. Chagtai, C. Zill, L. Dainese [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – № 26. – P. 3195-3203.
40. Gain of 1q is a marker of poor prognosis in Wilms' tumors / H. Segers, M.M. van den Heuvel-Eibrink, R.D. Williams [et al.] // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2013. – Vol. 52. – № 11. – P. 1065-1074.
41. Carey, J.C. Wilms tumor and trisomy 18: Is there an association? / J.C. Carey, A.M. Barnes // *Am. J. Med. Genet. C Semin Med. Genet.* – 2016. – Vol. 172. – № 3. – P. 307-308.
42. Genetic and epigenetic features of bilateral Wilms tumor predisposition in patients from the Children's Oncology Group AREN18B5-Q / A.J. Murphy, C. Cheng, J. Williams [et al.] // *Nat. Commun.* – 2023. – Vol. 14. – № 1. – P. 8006.
43. Genomic characterization of Wilms' tumor suppressor 1 targets in nephron progenitor cells during kidney development / S. Hartwig, J. Ho, P. Pandey [et al.] // *Development.* – 2010. – Vol. 137. – № 7. – P. 1189-1203.

44. Germline mutations and somatic inactivation of TRIM28 in Wilms tumour / B.J. Halliday, R. Fukuzawa, D.M. Markie [et al.] // *PLoS Genet.* – 2018. – Vol. 14. – № 6. – P. e1007399.
45. Graf, N. Preoperative chemotherapy and local stage III in nephroblastoma / N. Graf, R. Furtwängler // *Transl. Pediatr.* – 2014. – Vol. 3. – № 1. – P. 4-11.
46. Graf, N. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. International Society of Pediatric Oncology / N. Graf, M.F. Tournade, J. de Kraker // *Urol. Clin. North Am.* – 2000. – Vol. 27. – № 3. – P. 443-454.
47. Health supervision for people with Bloom syndrome / C. Cunniff, A.R. Djavid, S. Carrubba [et al.] // *Am. J. Med. Genet A.* – 2018. – Vol. 176. – № 9. – P. 1872-1881.
48. HGVS Variant Nomenclature / Номенклатура Общества по изучению вариаций генома человека. – URL: <http://varnomen.hgvs.org/> (дата обращения: 23.01.2026).
49. Histological analysis of aggressiveness and responsiveness in Wilms' tumor / J.B. Beckwith, C.E. Zuppan, N.G. Browning [et al.] // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1996. – Vol. 27. – № 5. – P. 422-428.
50. Homozygous deletion in Wilms tumours of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping / M. Gessler, A. Poustka, W. Cavenee [et al.] // *Nature.* – 1990. – Vol. 343. – № 6260. – P. 774-778.
51. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome / J.D. Carpten, C.M. Robbins, A. Villablanca [et al.] // *Nat. Genet.* – 2002. – Vol. 32. – № 4. – P. 676-680.
52. Identification of a novel CTR9 germline mutation in a family with Wilms tumor / A.G. Martins, A.T. Pinto, R. Domingues [et al.] // *Eur. J. Med. Genet.* – 2018. – Vol. 61. – № 5. – P. 294-299.
53. Identification of new Wilms tumour predisposition genes: an exome sequencing study / S. Mahamdallie, S. Yost, E. Poyastro-Pearson [et al.] // *Lancet Child Adolesc. Health.* – 2019. – Vol. 3. – № 5. – P. 322-331.

54. Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumour: results of a randomised trial (UKW3) by the UK Children's Cancer Study Group. / C. Mitchell, K. Pritchard-Jones, R. Shannon [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 42. – № 15. – P. 2554-2562.

55. Incidence of childhood renal tumours: An international population-based study / K. Nakata, M. Colombet, C.A. Stiller [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2020. – Vol. 147. – № 12. – P. 3313-3327.

56. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study / E. Steliarova-Foucher, M. Colombet, L.A.G. Ries [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18. – № 6. – P. 719-731.

57. Is radiotherapy required in first-line treatment of stage I diffuse anaplastic Wilms tumor? A report of SIOP-RTSG, AIEOP, JWiTS, and UKCCSG / R.D. Fajardo, M.M. van den Heuvel-Eibrink, H. van Tinteren [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2020. Vol. 67. – № 2. – P. e28039.

58. Is the absolute blastema volume after preoperative chemotherapy in nephroblastoma relevant for prognosis? [Abstract] / N. Graf, H. van Tinteren, K. Pritchard-Jones [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2011. – Vol. 57. – № 5. – P. 741-742.

59. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus / K.M. Call, T. Glaser, C.Y. Ito [et al.] // *Cell.* – 1990. – Vol. 60. – № 3. – P. 509-520.

60. Liu, E.K. Syndromic Wilms tumor: a review of predisposing conditions, surveillance and treatment / E.K. Liu, K.D. Suson // *Transl. Androl. Urol.* – 2020. – Vol. 9. – № 5. – P. 2370-2381.

61. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group / P.E. Grundy, N.E. Breslow, S. Li [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – № 29. – P. 7312-7321.

62. Maciaszek, J.L. Recent advances in Wilms' tumor predisposition / J.L. Maciaszek, N. Oak, K.E. Nichols // *Hum. Mol. Genet.* – 2020. – Vol. 29. – № R2. – P. R138–R149.

63. Management and outcome of pediatric Wilms tumor with malignant inferior Vena cava thrombus: largest cohort of single-center experience / M. Elayadi, M. Hammad, K. Sallam [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 25. – P. 1425-1431.
64. Merks, J.H. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer / J.H. Merks, H.N. Caron, R.C. Hennekam // *Am. J. Med. Genet A.* – 2005. – Vol. 134A. – № 2. – P. 132-143.
65. Minimally invasive surgery for unilateral Wilms tumors: Multicenter retrospective analysis of 50 transperitoneal laparoscopic total nephrectomies / A. Bouty, T. Blanc, M.D. Leclair [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2020. – Vol. 67. – № 5. – P. e28212.
66. Morris, M.R. Perlman syndrome: overgrowth, Wilms tumor predisposition and DIS3L2 / M.R. Morris, D. Astuti, E.R. Maher // *Am. J. Med. Genet C Semin Med. Genet.* – 2013. – Vol. 163C. – № 2. – P. 106-113.
67. Mueller, R.F. The Denys-Drash syndrome / R.F. Mueller // *J. Med. Genet.* – 1994. – Vol. 31. – № 6. – P. 471-477.
68. Mutational activation of the beta-catenin proto-oncogene is a common event in the development of Wilms' tumors / R. Koesters, R. Ridder, A. Kopp-Schneider [et al.] // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59. – № 16. – P. 3880-3882.
69. Mutations in the SIX1/2 pathway and the DROSHA/DGCR8 miRNA microprocessor complex underlie high-risk blastemal type Wilms tumors / J. Wegert, N. Ishaque, R. Vardapour [et al.] // *Cancer Cell.* – 2015. – Vol. 27. – № 2. – P. 298-311.
70. Mutations in the transcriptional repressor REST predispose to Wilms tumor / S.S. Mahamdallie, S. Hanks, K.L. Karlin [et al.] // *Nat. Genet.* – 2015. – Vol. 47. – № 12. – P. 1471-1474.
71. Nephrogenic rests in Wilms tumors treated with preoperative chemotherapy: The UK SIOP Wilms Tumor 2001 Trial experience / G.M. Vujančić, J.R. Apps, V. Moroz [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2017. – Vol. 64. – № 11.
72. Nephron sparing surgery (NSS) for unilateral wilms tumor (UWT): the SIOP 2001 experience / J.C. Wilde, D.C. Aronson, B. Sznajder [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2014. – Vol. 61. – № 12. – P. 2175-2179.

73. New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor: the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience / G.M. Vujančić, D. Harms, B. Sandstedt [et al.] // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1999. – Vol. 32. – № 5. – P. 317-323.

74. Older age is an adverse prognostic factor in stage I, favorable histology Wilms' tumor treated with vincristine monochemotherapy: a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group, Wilm's Tumor Working Group / K. Pritchard-Jones, A. Kelsey, G. Vujanic [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – № 17. – P. 3269-3275.

75. Omission of doxorubicin from the treatment of stage II–III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial / K. Pritchard-Jones, C. Bergeron, B. de Camargo [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – № 9999. – P. 1156-1164.

76. Outcome and Prognostic Factors in Stage III Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report from the Children's Oncology Group Study AREN0532 / C.V. Fernandez, E.A. Mullen, Y.Y. Chi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – № 3. – P. 254-261.

77. Outcome of localised blastemal-type Wilms tumour patients treated according to intensified treatment in the SIOP WT 2001 protocol, a report of the SIOP Renal Tumour Study Group (SIOP–RTSG) / M.M. van den Heuvel-Eibrink, H. van Tinteren, C. Bergeron [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 51. – № 4. – P. 498-506.

78. Outcome of patients with Stage II/favorable histology Wilms tumor with and without local tumor spill: a report from the National Wilms Tumor Study Group / D.M. Green, N.E. Breslow, G.J. D'Angio [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2014. – Vol. 61. – № 1. – P. 134-139.

79. Outcome of Stage IV Completely Necrotic Wilms Tumour and Local Stage III Treated According to the SIOP 2001 Protocol / R. Dávila Fajardo, R. Furtwängler, M. van Grotel [et al.] // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13. – № 5. – P. 976.

80. Overgrowth syndromes – clinical and molecular aspects and tumour risk / F. Brioude, A. Toutain, E. Giabiconi [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 15. – № 5. – P. 299-311.
81. Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith–Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups / S.M. Maas, F. Vansenne, D.J. Kadouch [et al.] // *Am. J. Med. Genet A.* – 2016. – Vol. 170. – № 9. – P. 2248-2260.
82. Phenotypic Profiling and Molecular Mechanisms in Hyperparathyroidism-jaw Tumor Syndrome / R. Tora, J. Welch, J. Sun [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2023. – Vol. 108. – № 12. – P. 3165-3177.
83. PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum / G. Mirzaa, J.M. Graham Jr, K. Keppler-Noreuil [et al.], editors // *GeneReviews*[®] [Internet]. – Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. – 2013 Aug 15 [updated 2023 Apr 6]. Bookshelf ID: NBK153722.
84. Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 protocol / M.M. van den Heuvel-Eibrink, J.A. Hol, K. Pritchard-Jones [et al.] // *Nat. Rev. Urol.* – 2017. – Vol. 14. – № 12. – P. 743-752.
85. Prevalence of (Epi)genetic Predisposing Factors in a 5-Year Unselected National Wilms Tumor Cohort: A Comprehensive Clinical and Genomic Characterization / J.A. Hol, R.P. Kuiper, F. van Dijk [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 40. – № 17. – P. 1892-1902.
86. Primary nephrectomy and intraoperative tumor spill: report from the Children’s Oncology Group (COG) renal tumors committee / K.W. Gow, D.C. Barnhart, T.E. Hamilton [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2013. – Vol. 48. – № 1. – P. 34-38.
87. Prognostic factors for Wilms Tumor Recurrence: a Review of the Literature / A. Groenendijk, F. Spreafico, R. de Krijger [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13. – № 13. – P. 3142.
88. Prognostic factors in nonmetastatic, favorable histology Wilms’ tumor. Results of the Third National Wilms’ Tumor Study / N. Breslow, K. Sharples, J.B. Beckwith [et al.] // *Cancer*. – 1991. – Vol. 68. – P. 2345-2353.

89. Prognostic significance of age in 5631 patients with Wilms tumour prospectively registered in International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 93-01 and 2001 / J.A. Hol, M.I. Lopez-Yurda, H. van Tinteren [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14. – № 8. – P. e0221373.

90. Progression of localised Wilms' tumour during preoperative chemotherapy is an independent prognostic factor: a report from the SIOP 93-01 nephroblastoma trial and study / I. Ora, H. van Tinteren, C. Bergeron, J. de Kraker // *Eur. J. Cancer*. – 2007. – Vol. 43. – № 1. – P. 131-136.

91. Rarity of surgical complications after postchemotherapy nephrectomy for nephroblastoma. Experience of the International Society of Paediatric Oncology-Trial and Study "SIOP-9". International Society of Paediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee / J. Godzinski, M.F. Tournade, J. de Kraker [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 1998. – Vol. 8. – № 2. – P. 83-86.

92. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool / M.C. Jongmans, J.L. Loeffen, E. Waanders [et al.] // *Eur. J. Med. Genet.* – 2016. – Vol. 59. – № 3. – P. 116-125.

93. Recurrent DGCR8, DROSHA, and SIX homeodomain mutations in favorable histology Wilms tumors / A.L. Walz, A. Ooms, S. Gadd [et al.] // *Cancer Cell*. – 2015. – Vol. 27. – № 2. – P. 286-297.

94. Relapse of Wilms' tumour and detection methods: a retrospective analysis of the 2001 Renal Tumour Study Group-International Society of Paediatric Oncology Wilms' tumour protocol database / J. Brok, M. Lopez-Yurda, H.V. Tinteren [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19. – № 8. – P. 1072-1081.

95. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations / J.M. Birch, R.D. Alston, R.J. McNally [et al.] // *Oncogene*. – 2001. – Vol. 20. – № 34. – P. 4621-4628.

96. Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group / M.L. Ritchey, D.M. Green, P.R. Thomas [et al.] // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1996. – Vol. 26. – № 2. – P. 75-80.

97. Renal findings in patients with Mulibrey nanism / J. Sivunen, S. Karlberg, J. Lohi [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2017. – Vol. 32. – № 9. – P. 1531-1536.
98. Results of the First Prospective Multi-institutional Treatment Study in Children with Bilateral Wilms Tumor (AREN0534): A Report from the Children's Oncology Group / P. Ehrlich, Y.Y. Chi, M.M. Chintagumpala [et al.] // *Ann. Surg.* – 2017. – Vol. 266. – № 3. – P. 470-478.
99. Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor / H. Reinhard, O. Semler, D. Bürger [et al.] // *Klin. Padiatr.* – 2004. – Vol. 216. – № 3. – P. 132-140.
100. Results of the Third AIEOP Cooperative Protocol on Wilms Tumor (TW2003) and Related Considerations / F. Spreafico, D. Biondi, S. Lo Vullo [et al.] // *J. Urol.* – 2017. – Vol. 198. – № 5. – P. 1138-1145.
101. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood / G.M.Vujančić, B. Sandstedt, D. Harms [et al.] // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2002. – Vol. 38. – P. 79-82.
102. Risk factors for end stage renal disease in non-WT1-syndromic Wilms tumor / J. Lange, S.M. Peterson, J.R. Takashima [et al.] // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 186. – № 2. – P. 378-386.
103. Risk factors for local recurrence in Wilms tumour and the potential influence of biopsy – the United Kingdom experience / S. Irtan, M. Jitlal, J. Bate [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 51. – № 2. – P. 225-232.
104. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute / N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho [et al.], (eds). – URL: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/ (дата обращения: 23.01.2026).
105. Spreafico, F. Wilms' tumor: past, present and (possibly) future / F. Spreafico, F.F. Bellani // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* – 2006. – Vol. 6. – № 2. – P. 249-258.
106. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and

Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale [et al.] // *Genet. Med.* – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 405-424.

107. Stratification of Wilms tumor by genetic and epigenetic analysis / R.H. Scott, A. Murray, L. Baskcomb [et al.] // *Oncotarget.* – 2012. – Vol. 3. – № 3. – P. 327-335.

108. Stromal and epithelial predominant Wilms tumours have an excellent outcome: the SIOP 93 01 experience / A.C. Verschuur, G.M. Vujanic, H. van Tinteren [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2010. – Vol. 55. – № 2. – P. 233-238.

109. Surgical Factors Influencing Local Relapse and Outcome in the Treatment of Unilateral Nephroblastoma / C.M. Meier, J. Fuchs, D. von Schweinitz [et al.] // *Ann. Surg.* – 2023. – Vol. 278. – № 2. – P. e360-e367.

110. Survival for Children Diagnosed With Wilms Tumour (2012–2022) Registered in the UK and Ireland Improving Population Outcomes for Renal Tumours of Childhood (IMPORT) Study / N. Ssenyonga, A. Lopez-Cortes, R. Al-Saadi [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2026. – Vol. 73. – № 3. – P. e70061.

111. Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity / A. Weirich, R. Ludwig, N. Graf [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15. – № 5. – P. 808-820.

112. Synchronous bilateral Wilms tumor: a report from the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) / P. Indolfi, A. Jenkner, M. Terenziani [et al.] // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119. – № 8. – P. 1586-1592.

113. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour / R.H. Scott, C.A. Stiller, L. Walker [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2006. – Vol. 43. – № 9. – P. 705-715.

114. The Clinical Impact of Somatic Copy Number Variations in Patients with Stage IV Wilms Tumor Enrolled in the SIOP 2001 Trial and Study // N. Welter, R. Al-Saadi, R. Gravier-Dumonceau [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2025. – Vol. 72. – № 4. – P. e31580.

115. The genetic changes of Wilms tumour / T.D. Treger, T. Chowdhury, K. Pritchard-Jones [et al.] // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2019. – Vol. 15. – № 4. – P. 240-251.

116. The management of synchronous bilateral Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group / T.E. Hamilton, M.L. Ritchey, G.M. Haase [et al.] // *Ann. Surg.* – 2011. – Vol. 253. – № 5. – P. 1004-1010.

117. The treatment of Wilms' tumor: Results of the national Wilms' tumor study / G.J. D'Angio, A.E. Evans, N. Breslow [et al.] // *Cancer.* – 1976. – Vol. 38. – № 2. – P. 633-646.

118. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol / G.M. Vujančić, M. Gessler, A.H.A.G. Ooms [et al.] // *Nat. Rev. Urol.* – 2018. – Vol. 15. – № 11. – P. 693-701.

119. TP53 mutational status is a potential marker for risk stratification in Wilms tumour with diffuse anaplasia / M. Maschietto, R.D. Williams, T. Chagtai [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – № 10. – P. e109924.

120. Treatment and outcome of children with stage IV nephroblastoma identifying new risk categories; Results of SIOP 2001 protocol / A. Verschuur, R. Furtwangler, C. Pasqualini [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2018. – Vol. 65. – P. S23.

121. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study / J.S. Dome, C.A. Cotton, E.J. Perlman [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – № 15. – P. 2352-2358.

122. Treatment of pulmonary metastases in children with stage IV nephroblastoma with risk-based use of pulmonary radiotherapy / A. Verschuur, H. van Tinteren, N. Graf [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – № 28. – P. 3533-3539.

123. Treatment of stage I anaplastic Wilms' tumour: a report from the Children's Oncology Group AREN0321 study / N.C. Daw, Y.Y. Chi, Y. Kim [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2019. – Vol. 118. – P. 58-66.

124. Treatment of Stage IV Favorable Histology Wilms Tumor with Lung Metastases: A Report from the Children's Oncology Group AREN0533 Study / D.B. Dix, N.L. Seibel, Y.Y. Chi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – № 16. – P. 1564-1570.

125. TRIM28 inactivation in epithelial nephroblastoma is frequent and often associated with predisposing TRIM28 germline variants / J. Wegert, A.K. Fischer, B.Palhazi [et al.] // *J. Pathol.* – 2024. – Vol. 262. – № 1. – P. 10-21.

126. TRIM28 variants and Wilms' tumour predisposition / J.A. Hol, I.J. Diets, R.R. de Krijger [et al.] // *J. Pathol.* – 2021. – Vol. 254. – № 4. – P. 494-504.

127. Turner, J.T. Revisiting the Threshold for Cancer Genetics Referral in Patients with Wilms Tumor / J.T. Turner, D.A. Hill, J.S. Dome // *J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 40. – № 17. – P. 1853-1860.

128. Turner, J.T. Wilms Tumor Predisposition / J.T. Turner, J. Brzezinski, J.S. Dome [et al.], editors // *GeneReviews*[®] [Internet]. – Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. – 2003 Dec 19 [updated 2022 Mar 24]. Bookshelf ID: NBK1294.

129. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases / B.V. Fischbach, K.L. Trout, J. Lewis [et al.] // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 116. – № 4. – P. 984-988.

130. Williams, G.M. Patau Syndrome / G.M. Williams, R. Brady // *StatPearls* [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. – Bookshelf ID: NBK538347.

131. Wilms tumour / F. Spreafico, C.V. Fernandez, J. Brok [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2021. – Vol. 7. – № 1. – P. 75.

132. Wilms Tumor (Nephroblastoma), Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / F. Balis, D.M. Green, C. Anderson [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2021. – Vol. 19. – № 8. – P. 945-977.

133. WTX inactivation is a frequent, but late event in Wilms tumors without apparent clinical impact / J. Wegert, S. Wittmann, I. Leuschner [et al.] // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2009. – Vol. 48. – № 12. – P. 1102-1111.

ПРИЛОЖЕНИЕ**Приложение А****Список исследованных генов**

A2ML1, ABCB1, ABCB11, ABL1, ABL2, ABRAXAS1, ACD, ACVR1, ACVR1B, ACVR2A, ADAMTS20, ADGRA2, AFF1, AFF3, AGL, AIP, AJUBA, AKT1, AKT2, AKT3, ALDH2, ALDH7A1, ALK, AMER1, ANKRD26, APC, APC2, APOBEC3B, APOBEC3G, AR, ARAF, ARFIP2, ARFRP1, ARHGAP35, ARHGDIA, ARID1A, ARID1B, ARID2, ARID5B, ASCL1, ASH2L, ASXL1, ASXL2, ASXL3, ASYP2, ATF1, ATM, ATP7B, ATR, ATRX, ATXN1, AURKA, AURKB, AXIN1, AXIN2, AXL, B4GALT3, BAP1, BARD1, BCL10, BCL11B, BCL2, BCL2A1, BCL2L1, BCL2L12, BCL2L2, BCL6, BCL9, BCOR, BCORL1, BCR, BDNF, BICC1, BIRC3, BLM, BMPR1A, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRD4, BRIP1, BTG1, BTK, BUB1, BUB1B, CALR, CAMK2D, CARD11, CASP9, CBFEB, CBL, CBLB, CCN4, CCN6, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CCNQ, CD163L1, CD274, CD79A, CD79B, CDC42, CDC73, CDC73, CDH1, CDH11, CDH2, CDH20, CDH4, CDH5, CDH5, CDK12, CDK4, CDK6, CDK8, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CEBPA, CEP57, CHD2, CHD4, CHEK1, CHEK2, CIC, CKS1B, CLDN18, COL1A1, COL1A1, COL2A1, COL7A1, COQ8B, CREB1, CREBBP, CRKL, CRLF2, CSF1R, CSF3R, CTC1, CTCF, CTNNA1, CTNNB1, CTR9, CUL3, CUX1, CXCR4, CYB5R2, CYLD, CYP2C8, CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, DAXX, DCC, DDB2, DDIT3, DDR2, DDX3X, DDX41, DEK, DGCR8, DGKE, DHCR7, DICER1, DIS3L, DIS3L2, DKC1, DNMT3A, DOCK8, DOT1L, DPYD, DROSHA, DUSP2, DUSP4, DUSP6, DYNC111, EBF1, EDNRB, EED, EGFR, EGR3, EIF1AX, EIF4GI, ELANE, ELF3, EML4, EMSY, ENO2, EP300, EPCAM, EPHA3, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHB1, EPHB4, EPHB6, EPPK1, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6L, ERG, ERFF11, ESPL1, ESR1, ESR2, ETS1, ETV1, ETV4, ETV5, ETV6, ETV6, EWSR1, EXO1, EXT1, EXT2, EZH1, EZH2, FAH, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FAS, FAT1, FAT4, FBXO43, FBXW7, FGF10, FGF14, FGF19,

FGF23, FGF3, FGF4, FGF6, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FH, FHIT, FIBP, FLCN, FLT1, FLT3, FLT4, FN1, FOXA1, FOXA2, FOXE1, FOXL2, FOXO1, FOXO3, FOXP1, FOXP4, FRS2, FSIP1, FUBP1, FUS, FWT1, FWT2, FYN, G6PC, G6PD, GAB2, GABRA1, GABRA6, GAK, GALNT12, GALNT14, GATA1, GATA2, GATA3, GATA4, GATA6, GBA, GBE1, GDNF, GID4, GIGYF2, GIPC3, GJB2, GLI1, GLI2, GLI3, GNA11, GNA13, GNAQ, GNAS, GPC3, GPC4, GPSM1, GRIN2A, GRM3, GSK3A, GSK3B, GSTP1, GUCY1A2, GYS2, H3F3A, H3F3B, H3F3C, HABP2, HDAC9, HFE, HGF, HIF1A, HIPK1, HIPK2, HIST1H1C, HIST1H3B, HLF, HMBS, HNF1A, HNF1A, HOXA3, HOXB13, HRAS, HSD3B1, HSP90AA1, HSPA2, HSPA5, ICK, ID3, IDH1, IDH2, IGF1R, IGF2, IGF2R, IGF2R, IKBKB, IKBKE, IKBKE, IKZF1, IKZF1, IKZF2, IKZF3, IL2, IL21R, IL36A, IL6ST, IL7R, INHBA, INPP4B, IPMK, IRF2, IRF4, IRF4, IRS2, ITGA9, ITGB3, JAK1, JAK2, JAK3, JAZF1, JUN, KAT6A, KDM1A, KDM3B, KDM5A, KDM5C, KDM6A, KDR, KEAP1, KEL, KIAA0261, KIAA1549, KIF1B, KIT, KLF4, KLHL6, KMT2A, KMT2B, KMT2C, KMT2D, KNL1, KRAS, L2HGDH, LAMB2, LARS, LCK, LDR61, LEF1, LEO1, LIFR, LMO1, LPP, LRP1B, LRP1B, LRP6, LRRK2, LTK, LYN, LZTR1, MAD2L2, MAFB, MAGEA1, MAGI1, MAGI2, MALT1, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K4, MAP3K1, MAP3K2, MAP3K5, MAP3K7, MAP3K9, MAP4K1, MAPK1, MARK1, MARK4, MAX, MC1R, MCL1, MCL1, MCTP1, MDM2, MDM4, MECOM, MED12, MEF2B, MEN1, MET, MGA, MIR142, MITF, MLH1, MLLT10, MLLT4, MN1, MNX1, MPL, MRAS, MRE11, MSH2, MSH3, MSH6, MTAP, MTOR, MUTYH, MYB, MYBL1, MYC, MYCL, MYCN, MYD88, MYH11, MYH9, NAB2, NASA, NAV3, NBN, NCD1, NCOA1, NCOA2, NCOR1, NF1, NF2, NFE2L2, NFE2L3, NFIX, NFKB1, NFKB2, NFKBIA, NFKBIE, NHP2, NIN, NIPBL, NKX2-1, NLRP1, NONO, NOP10, NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NPM1, NRAS, NSD1, NSD2, NSUN2, NT5C2, NTHL1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NUMA1, NUP214, NUP93, NUP98, NUTM1, NYNRIN, OBSCN, OCA2, OLIG2, OR5L1, PAF1, PAK1, PAK3, PALB2, PARN, PARP1, PAX3, PAX5, PAX8, PBRM1, PBX1, PCBP1, PDCD1LG2, PDGFB, PDGFRA, PDGFRB, PDK1, PDS5B, PHF6, PHLPP2, PHOX2B, PIK3C2B, PIK3CA, PIK3CB, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R2, PIM1, PKHD1, PLAG1, PLCG1, PLCH2, PLEKHG5, PML, PMS1, PMS2, POLD1, POLE, POLH,

POLQ, POT1, POU3F2, POU5F1, POU6F2, PPARG, PPM1D, PPM1D, PPOX, PPP2R1A, PPP6C, PRDM1, PREX2, PRF1, PRKACA, PRKARIA, PRKCA, PRKCG, PRKCI, PRKD1, PRKDC, PRKDC, PRPF8, PRPS1, PRSS1, PRSS8, PRX, PSIP1, PTCH1, PTCH2, PTEN, PTK2B, PTPN1, PTPN11, PTPRD, PTPRK, PTPRT, PTPRT, PYDC2, QKI, RAC1, RAC2, RAD21, RAD50, RAD51, RAD51C, RAD51D, RAF1, RALGDS, RANBP2, RARA, RASA1, RB1, RBM10, RBM8A, RECQL3, RECQL4, REL, RELA, REST, RET, RFT1, RHBDF2, RHEB, RHOA, RHOT1, RICTOR, RINT1, RIT1, RNF2, RNF43, ROS1, RPL11, RPL15, RPL26, RPL27, RPL31, RPL35A, RPL5, RPL5, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS27, RPS29, RPS7, RPTOR, RRAS, RRAS2, RREB1, RTEL1, RUNX1, RUNX1T1, RUNX2, SALL1, SAMD9, SBDS, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SEPT9, SERPINA1, SETBP1, SETD2, SF3B1, SGK1, SH2B3, SH2D1A, SHH, SHOC2, SIN3A, SIX1, SIX2, SLC25A13, SLC45A2, SLIT2, SLITRK6, SLX4, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMARCA2, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SMC1A, SMC3, SMG7, SMO, SMUG1, SNCAIP, SNX31, SOCS1, SOS1, SOS2, SOX10, SOX11, SOX17, SOX2, SOX9, SPEN, SPINK1, SPOP, SPOP, SPRED1, SPRTN, SPRY2, SPRY4, SPTA1, SRC, SRC, SRP72, SRSF2, SSX1, STAG1, STAG2, STAT3, STAT4, STAT6, STK11, SUFU, SUZ12, SYK, SYNE1, TACCI, TADA1, TADA2B, TAF1, TAF1L, TAL1, TAS2R60, TBL1XR1, TBX22, TBX3, TCF3, TCF4, TCF7L2, TCL1A, TEK, TENT5C, TERC, TERF2, TERT, TET1, TET2, TFAP2A, TFE3, TFEB, TGFB1, TGFB1, TGFB2, THBS1, THSD4, TIMP3, TLR4, TLX1, TMEM127, TMPRSS2, TNC, TNFAIP3, TNFRSF14, TNFRSF14, TNFRSF6, TNKS, TNKS2, TOP1, TOP2A, TOP3A, TP53, TP53BP1, TP63, TPMT, TPR, TRAF7, TRIM24, TRIM28, TRIM33, TRIM37, TRIP13, TRPM1, TRPM3, TRPM7, TRRAP, TSC1, TSC2, TSHR, TSHZ2, TSHZ3, TSR2, TYK2, TYRP1, U2AF1, UBE2D3, UBE2T, UGT1A1, USP7, USP9X, VAT1L, VEGFA, VEZF1, VHL, WAS, WHSC1, WRAP53, WRN, WT1, WT4, XPA, XPC, XPO1, XRCC2, XRCC3, XRCC5, XRCC6, YAP1, YWHAE, ZBTB2, ZBTB20, ZFH3, ZMYM3, ZNF208, ZNF217, ZNF384, ZNF668, ZNF703, ZRSR2.