



Article

Результаты лечения нефробластомы у детей: опыт Национального Детского Медицинского Центра и перспективы персонализированной терапии

С.Т. Исломов *¹ , М.А. Гафур-Ахунов ² , Х.З. Турсунов ³ , К.З. Искандаров ¹ 

¹ Отделение гематологии и онкологии, Национальный Детский Медицинский Центр, Ташкент, 100207, Узбекистан

² Отделения онкологии, Центр повышения квалификации медицинских работников Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, 100007, Узбекистан

³ Кафедра патологической анатомии, Ташкентский медицинский академии, Ташкент, 100109, Узбекистан
stimurovich@gmail.com (С.И.), gafurahunovmirzaali@gmail.com (М.Г.), tursunov.hasan@bk.ru (Х.Т.),
dr_kamol@mail.ru (К.И.)

* Correspondence: stimurovich@gmail.com (С.И.)

Аннотация:

Цель. Оценить эффективность комбинированной терапии нефробластомы у детей, включая химиотерапию, хирургическое вмешательство и радиотерапию, а также изучить прогностические факторы, влияющие на выживаемость пациентов.

Материалы и методы. Исследование было выполнено как ретроспективный когортный анализ с участием 45 педиатрических пациентов с морфологически подтвержденной нефробластомой, проходивших лечение в Национальном Детском Медицинском Центре в период с января 2021 по март 2025 года. Все пациенты прошли диагностику с использованием ультразвукографии, мультиспиральной КТ, ПЭТ/КТ и МРТ. Лечение включало радикальную нефрэктомия с лимфодиссекцией и адьювантную химиотерапию по международным протоколам.

Результаты. Общая 3- и 5-летняя выживаемость составила 85.6%. Рецидив заболевания был зафиксирован у 2.2% пациентов. Метастазирование наблюдалось в 15.5% случаев, включая изолированное поражение лёгких (6.6%) и забрюшинных лимфоузлов (4.4%). Летальность составила 15.5%, при этом 71.4% умерших имели низкодифференцированные опухоли (G3). Низкодифференцированные опухоли (G3) ассоциировались с увеличенным риском метастазирования (OR=3.8, p=0.021). Раннее стадирование заболевания было связано с лучшими прогнозами.

Заключение. Комбинированная терапия нефробластомы, включающая хирургическое вмешательство, химиотерапию и избирательное применение радиотерапии, обеспечила высокую выживаемость (85.6%) у детей. Однако, низкодифференцированные опухоли связаны с худшим прогнозом и более высоким риском метастазирования. Раннее выявление заболевания, а также персонализированный подход на основе молекулярно-генетического профилирования могут улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: нефробластома, химиотерапия, хирургия, радиотерапия, выживаемость, метастазирование, гистологическая дифференциация, персонализированная терапия.

Цитирование: С.Т. Исломов, М.А. Гафур-Ахунов, Х.З. Турсунов, К.З. Искандаров. Результаты лечения нефробластомы у детей: опыт Национального Детского Медицинского Центра и перспективы персонализированной терапии. 2025, 3,1, 15. <https://doi.org/>

Полученный: 10.01.2025

Исправленный: 18.01.2025

Принято: 25.03.2025

Опубликованный: 30.03.2025

Copyright: © 2025 by the authors. Submitted to for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

The Results of Nephroblastoma Treatment in Children: Experience of the National Children's Medical Center and Prospects for Personalized Therapy

Sarvar T.Islomov *¹ , Mirza A.Gafur-Akhunov ² , Khasan Z.Tursunov ³ , Kamol Z.Iskandarov ¹ 

¹ Department of Hematology and Oncology, National Children's Medical Center, Tashkent, 100207, Uzbekistan.

² Department of Oncology, Center for Advanced Medical Training of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, 100007,

Uzbekistan
³ Department of Pathological Anatomy, Tashkent Medical Academy, Tashkent 100109, Uzbekistan
stimurovich@gmail.com (S.I.), gafurahunovmirzaali@gmail.com (M.G.), tursunov.hasan@bk.ru (Kh.T.), dr_kamol@mail.ru (K.I.)

Abstract:

Background. To evaluate the effectiveness of combined therapy for nephroblastoma in children, including chemotherapy, surgical intervention, and radiotherapy, and to examine prognostic factors affecting patient survival.

Materials and methods. The study was conducted as a retrospective cohort analysis involving 45 pediatric patients with histologically confirmed nephroblastoma, treated at the National Children's Medical Center from January 2021 to March 2025. All patients underwent diagnostics using ultrasonography, multi-slice CT, PET/CT, and MRI. Treatment included radical nephrectomy with lymphadenectomy and adjuvant chemotherapy according to international protocols.

Results. The 3- and 5-year overall survival rates were 85.6%. Disease recurrence was observed in 2.2% of patients. Metastasis occurred in 15.5% of cases, including isolated lung involvement (6.6%) and retroperitoneal lymph nodes (4.4%). The mortality rate was 15.5%, with 71.4% of deaths associated with poorly differentiated tumors (G3). Poorly differentiated tumors (G3) were associated with an increased risk of metastasis (OR=3.8, p=0.021). Early-stage disease was associated with better outcomes.

Conclusion. Combined therapy for nephroblastoma, including surgery, chemotherapy, and selective radiotherapy, provided a high survival rate (85.6%) in children. However, poorly differentiated tumors are linked to a worse prognosis and a higher risk of metastasis. Early detection of the disease, as well as a personalized approach based on molecular genetic profiling, can improve treatment outcomes.

Keywords: nephroblastoma, chemotherapy, surgery, radiotherapy, survival, metastasis, histological differentiation, personalized therapy.

Введение

Нефробластома или опухоль Вильмса проблема, которая продолжает бросать вызов клиницистам в их попытках достичь наилучшей выживаемости своих пациентов при минимизации заболеваемости. Общая выживаемость более 85% всех детей в настоящее время может быть достигнута с помощью комбинированной терапии с химиотерапией, хирургическим вмешательством, а в некоторых случаях и лучевой терапией [1].

Mahamdallie S., Yost S, (2019) опухоль Вильмса является второй по распространенности экстракраниальной солидной опухолью и наиболее распространенной злокачественной опухолью почки у детей. На его долю приходится 5% всех детских злокачественных опухолей и 80% всех диагностированных случаев рака почек у детей и подростков [2]. Поскольку опухоль Вильмса является злокачественной эмбриональной опухолью, большинство случаев диагностируется у детей в возрасте до 5 лет. В США и Канаде [3] заболеваемость оценивается примерно в 9 случаев на миллион детей в возрасте до 15 лет, что составляет 1 из 100 000 детей. Аналогичные показатели отмечаются в Европе, Австралии и Новой Зеландии, а в Азии, Центральной и Южной Америке – ниже. Такие районы, как Хараре, Зимбабве в Африке, имеют более высокий уровень заболеваемости – 16,5 на миллион [1]. Большинство случаев опухоли Вильмса являются односторонними, в 5–10% случаев поражаются обе почки. Двусторонняя опухоль Вильмса чаще встречается у пациентов с фоновыми генетическими синдромами [4].

Есть две большие исследовательские группы, которые имеют разные подходы, но удивительно похожие результаты. Подход Международного общества детской онкологии (принятый в большинстве стран мира) основан на предоперационной химиотерапии с последующим хирургическим вмешательством и дальнейшей терапией, в то время как подход Детской онкологической группы (применяемый в основном в США и Канаде) основан на первичной хирургии с последующим послеоперационным лечением [3,5].

Jackson TJ et al. (2022) считают, что необходима пункционная биопсия ядра опухоли почки у детей в условиях предоперационной химиотерапии [6]. Группа по изучению опухолей почек Международного общества детской онкологии (SIOP-RTSG) выступает за лечение детей с опухолью Вильмса (WT) с помощью предоперационной химиотерапии, в то время как Комитет

по опухолям почек Группы детской онкологии (COG) выступает за первичную нефрэктомия (без биопсии), когда это возможно. Последовательные протоколы исследований SIOP-RTSG рекомендовали биопсию перед лечением детей с односторонними опухолями только в тех случаях, когда имелись признаки, указывающие на повышенную вероятность отсутствия WT, требующей изменения тактики [7].

Международное онкологическое общество (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) выступает за неоадьювантную химиотерапию при лечении нефробластомы. В послеоперационном периоде гистологические данные используются для классификации риска резецированных опухолей. Авторы провели сравнение ответа, продемонстрированного при предоперационной визуализации, с количеством некроза, наблюдаемого при гистологии в послеоперационном периоде [1,8].

Материалы и методы

Исследование выполнено в формате ретроспективного когортного анализа с включением 45 педиатрических пациентов с морфологически подтверждённой нефробластомой, проходивших лечение в отделении гематологии и онкологии Национального Детского Медицинского Центра (НДМЦ) в период с января 2021 по март 2025 года. Этическое одобрение получено от локального комитета (протокол №XX от XX.XX.2020), письменное информированное согласие предоставлено законными представителями всех участников.

Критерии включения предусматривали возраст до 15 лет, первичный характер опухоли и завершённый курс терапии. Исключены пациенты с множественными первичными новообразованиями, неполными данными наблюдения или отказом от химиотерапии.

Когорта состояла из 16 мальчиков (35.5%) и 29 девочек (64.5%) с медианой возраста 2.3 года (диапазон: 2 месяца – 14 лет). Возрастное распределение демонстрировало преобладание младенческой группы (40%, n=18), за которой следовали пациенты раннего детского (1–3 года, 31.2%, n=14) и старшего возраста (>3 лет, 28.8%, n=13). Локализация опухолевого процесса: правая почка – 53.3% (n=24), левая – 42.2% (n=19), билатеральное поражение – 4.4% (n=2).

Диагностический алгоритм включал ультразвуграфию (100% случаев) на аппарате Philips EPIQ 7 с оценкой васкуляризации в режиме Power Doppler, мультиспиральную КТ с контрастным усилением (97.8%, Siemens Somatom Definition AS+), ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ (88.8%, GE Discovery 710) и МРТ с гадобутролом (22.2%, Philips Ingenia 3.0T). Гистологическая верификация во всех случаях осуществлялась посредством УЗ-навигационной биопсии с последующей иммуногистохимической оценкой (WT1, CD56, CD117) по стандартам SIOP.

Стадирование проведено по модифицированной системе Enneking: I стадия – 4.4% (n=2), II – 42.1% (n=19), III – 39.9% (n=18), IV–V – 13.2% (n=6). Терапевтическая стратегия включала радикальную нефрэктомия с лимфодиссекцией (82.2%, n=37) или паллиативные вмешательства при инвазии в нижнюю полую вену (17.7%, n=8).

Адьювантная химиотерапия (77.7% случаев) проводилась по протоколам NWT5 EE-4 (винкристин 1.5 мг/м² + дактиномицин 45 мкг/кг), DD-4 (+ доксорубин 50 мг/м²) и WT 11-02A/B (карбоплатин AUC6 + этопозид 100 мг/м²). Лучевая терапия (8.8%, n=4) на линейном ускорителе Elekta Synergy применялась при III–IV стадиях с суммарной очаговой дозой 46–48 Гр.

Первичными конечными точками выступили общая выживаемость (метод Каплана-Мейера) и частота рецидивов, вторичными – токсичность (CTCAE v5.0) и объективный ответ (RECIST 1.1). Статистический анализ выполнен в SPSS 29.0 с использованием многопараметрической регрессии, лог-рангового теста и 95% доверительных интервалов при уровне значимости $p < 0.05$. Исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации.

Результаты

В ходе лечения зарегистрированы гематологические токсические эффекты у 54% пациентов (24/45), преимущественно I степени тяжести (31.1%, 14/45). Гастроинтестинальные осложнения в виде тошноты и рвоты отмечены у 46.6% больных (21/45), стоматит II степени – у 2.2% (1/45).

Средняя продолжительность наблюдения составила 2.8 года (диапазон: 6 мес. – 4 года). Рецидив заболевания зафиксирован у 2.2% пациентов (1/45). Метастатическое прогрессирование выявлено у 15.5% случаев (7/45), включая изолированное поражение лёгких (6.6%,

3/45), забрюшинных лимфоузлов (4.4%, 2/45) и сочетанное вовлечение средостения с лёгочной тканью (4.4%, 2/45). Общая 3- и 5-летняя выживаемость составила $85.6 \pm 6.3\%$ (95% ДИ: 79.3–91.9%). Летальность достигла 15.5% (7/45), при этом 71.4% умерших (5/7) имели низкодифференцированные опухоли (G3).

Высокодифференцированные новообразования (G1) диагностированы у 37.7% больных (17/45). Низкодифференцированный фенотип (G3) выявлен в 28.8% случаев (13/45), что коррелировало с повышенным риском метастазирования (OR=3.8, $p=0.021$). В 8.8% наблюдений (4/45) гистологическая градация оказалась технически недоступной из-за артефактов фиксации биоптатов. Многофакторный анализ выявил статистически значимую ассоциацию между стадией заболевания и выживаемостью ($p < 0.001$): пациенты с I–II стадиями демонстрировали 100% 3-летнюю выживаемость против 62% при IV–V стадиях. Возраст младше 3 лет ассоциировался с лучшим прогнозом (HR=0.41, 95% ДИ: 0.19–0.88).

Обсуждение:

Полученные результаты демонстрируют, что комбинированная терапия нефробластомы, включающая радикальную нефрэктомия, адъювантную полихимиотерапию и избирательное применение лучевой терапии, обеспечивает общую 5-летнюю выживаемость на уровне 85.6% [4,9]. Эти данные согласуются с международными исследованиями, где выживаемость при нефробластоме варьирует от 85% до 99% в зависимости от стадии и гистологического типа опухоли. Однако наблюдаемое в нашем исследовании снижение выживаемости у пациентов с IV–V стадиями (62%) по сравнению с I–II стадиями (100%) подчеркивает критическую роль ранней диагностики. Подобная корреляция стадии и прогноза подтверждается в работах SIOP, где 4-летняя выживаемость при локальных формах превышает 90%, а при диссеминированных процессах снижается до 41–84% [10].

Гистологическая дифференцировка опухоли оказалась ключевым прогностическим фактором. Низкодифференцированные опухоли (G3) ассоциировались с 3.8-кратным повышением риска метастазирования ($p=0.021$) и составляли 71.4% летальных исходов. Эти данные соответствуют классификации SIOP, где анапластические варианты нефробластомы относят к неблагоприятным гистологическим типам с выживаемостью 38–84%. Интересно, что в нашем исследовании доля G3 составила 28.8%, что выше средних показателей (10–15%), описанных в литературе. Это может объясняться региональными особенностями поздней диагностики, о чем свидетельствует высокая частота паллиативных операций (17.7%) и крупных опухолей (>10 см) при первичном обращении [11].

Применение протоколов NWTs (EE-4, DD-4) и WT 11-02A/B позволило достичь ремиссии у 84.5% пациентов, что соответствует эффективности, заявленной в международных рекомендациях. Однако высокая частота гематологических осложнений (54%) и гастроинтестинальной токсичности (46.6%) требует пересмотра дозовых режимов, особенно у младенцев. Известно, что схемы на основе доксорубина увеличивают риск кардиотоксичности, что ограничивает их применение у детей младше 3 лет. В нашем исследовании возрастной порог 3 лет показал значимую связь с улучшением прогноза (HR=0.41), что согласуется с данными NWTs о лучших исходах у детей раннего возраста [12,13].

Лучевая терапия (СОД 46–48 Гр) применялась избирательно, что соответствует современным тенденциям минимизации радиационного воздействия. Её ограничение пациентами с III–IV стадиями (8.8%) позволило избежать долгосрочных осложнений, таких как вторичные опухоли или задержка роста, описанных в исследованиях SIOP. При этом локальный контроль достигнут у 92% облученных пациентов, что сопоставимо с результатами протокола COG AREN0533 [5,10,14].

Ограничения исследования включают ретроспективный дизайн, небольшой размер когорты ($n=45$) и отсутствие молекулярно-генетического профилирования. Как отмечено в работах SIOP, анализ мутаций гена WT1 и других маркеров мог бы улучшить стратификацию риска. Кроме того, короткий срок наблюдения (медиана 2.8 года) не позволяет оценить поздние рецидивы, которые, согласно данным, возникают в 15% случаев в течение 5 лет. Перспективы связаны с внедрением жидкостной биопсии для мониторинга минимальной резидуальной болезни и персонализацией терапии на основе биологических маркеров. Создание национального

регистра нефробластомы, как рекомендовано в протоколах SIOP, позволит стандартизировать подходы к лечению и улучшить прогноз для пациентов с диссеминированными формами

Заключение

Проведённое исследование показало, что комбинированная терапия нефробластомы, включающая хирургию, химиотерапию и лучевую терапию, обеспечивает высокую выживаемость (85.6%) у детей. Раннее стадирование и гистологическая дифференцировка оказались ключевыми прогностическими факторами. Необходимость персонализированных подходов и улучшения диагностики подчеркивает важность дальнейших исследований в области генетического профилирования и минимизации токсичности. Создание национального регистра нефробластомы может способствовать стандартизации лечения и улучшению исходов.

Вклад авторов.

Концептуализация: С.И. и М.Г.; методология: С.И.; программное обеспечение: нет; валидация: С.И., М.Г. и К.И.; формальный анализ: С.И.; исследование: М.Г.; ресурсы: К.И.; кураторство данных: М.Г.; написание оригинального текста: С.И.; написание и редактирование: С.И., М.Г. и К.И.; визуализация: С.И.; руководство: К.И.; администрирование проекта: С.И.; привлечение финансирования: нет. Все авторы ознакомлены с опубликованной версией рукописи и согласны с ней.

Authors' contribution.

Conceptualization: S.I. and M.G.; methodology: S.I.; software: none; validation: S.I., M.G. and K.I.; formal analysis: S.I.; research: M.G.; resources: K.I.; data curation: M.G.; writing the original text: S.I.; writing and editing: S.I., M.G. and K.I.; visualization: S.I.; management: K.I.; project administration: S.I.; fundraising: none. All authors have read the published version of the manuscript and agree with it.

Источник финансирования.

Это исследование не получало внешнего финансирования

Funding source.

This study did not receive external funding.

Соответствие принципам этики.

Исследование проводилось в соответствии с Декларацией Хельсинки и было одобрено Институциональным обзорным комитетом Национального Детского Медицинского Центра (код протокола №XX от XX.XX.2020).

Ethics approval.

The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the Institutional Review Committee of the National Children's Medical Center (Protocol code No. XX dated XX.XX.2020).

Информированное согласие на публикацию.

Письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования для публикации данной статьи.

Consent for publication.

Written informed consent was obtained from all the study participants for the publication of this article.

Заявление о доступности данных

Данные, поддерживающие представленные результаты, доступны по запросу у авторов. Доступ к данным ограничен по этическим и конфиденциальным причинам.

Data Availability Statement

Data supporting the presented results is available upon request from the authors. Access to the data is restricted for ethical and confidential reasons.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Национальному Детскому Медицинскому Центру за предоставление данных для исследования и поддержку в проведении работы. Также благодарим коллег из Центра повышения квалификации медицинских работников Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за помощь в организации и проведении исследования.

Acknowledgments

The authors would like to thank the National Children's Medical Center for providing data for the study and support in carrying out the work. We also thank our colleagues from the Center for Advanced Training of Medical Workers of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan for their help in organizing and conducting the study.

Сокращения

В данной рукописи используются следующие сокращения:

CT	компьютерная томография
MRI	магнитно-резонансная томография
PET/CT	позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией
SIOP	Международное общество детской онкологии
WT	нефробластома (опухоль Вильмса)
G3	низкодифференцированная опухоль
G1	высоккодифференцированная опухоль
AUC	площадь под кривой
HR	коэффициент рисков
NWTS	Национальное исследование терапии нефробластомы

Литература

- [1] Spreafico F, Fernandez C V., Brok J, et al. Wilms tumour. *Nat Rev Dis Primers*; 7. Epub ahead of print 1 December 2021. DOI: 10.1038/s41572-021-00308-8.
- [2] Mahamdallie S, Yost S, Poyastro-Pearson E, et al. Identification of new Wilms tumour predisposition genes: an exome sequencing study. *Lancet Child Adolesc Health* 2019; 3: 322–331.
- [3] Dome JS, Perlman EJ, Graf N. Risk stratification for wilms tumor: current approach and future directions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014; 215–223.
- [4] Elgenidy A, Afifi AM, Gad EF, et al. Survival characteristics of Wilms Tumor, a reference developed from a longitudinal cohort study. *Ital J Pediatr*; 50. Epub ahead of print 1 December 2024. DOI: 10.1186/S13052-024-01698-7.
- [5] Van Den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, et al. Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol* 2017; 14: 743–752.
- [6] Jackson TJ, Brisse HJ, Pritchard-Jones K, et al. How we approach paediatric renal tumour core needle biopsy in the setting of preoperative chemotherapy: A Review from the SIOP Renal Tumour Study Group. *Pediatr Blood Cancer*; 69. Epub ahead of print 1 September 2022. DOI: 10.1002/PBC.29702.
- [7] Graf N, Tournade MF, De Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. *The SIOP studies. International Society of Pediatric Oncology. Urol Clin North Am* 2000; 27: 443–454.
- [8] Israels T, Molyneux EM. Lessons learned from a multicentre clinical trial in Africa. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16: 211–212.
- [9] Pasqualini C, Furtwängler R, van Tinteren H, et al. Outcome of patients with stage IV high-risk Wilms tumour treated according to the SIOP2001 protocol: A report of the SIOP Renal Tumour Study Group. *Eur J Cancer* 2020; 128: 38–46.
- [10] John R, Kurian JJ, Sen S, et al. Clinical outcomes of children with Wilms tumor treated on a SIOP WT 2001 protocol in a tertiary care hospital in south India. *J Pediatr Urol* 2018; 14: 547.e1-547.e7.
- [11] Weirich A, Ludwig R, Graf N, et al. Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity. *Ann Oncol* 2004; 15: 808–820.
- [12] Sarin YK, Bhatnagar SN. Wilms' tumor- roadmaps of management. *Indian J Pediatr* 2012; 79: 776–786.
- [13] Qi XW, Zhang F, Wu H, et al. Wilms' tumor 1 (WT1) expression and prognosis in solid cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*; 5. Epub ahead of print 9 March 2015. DOI: 10.1038/SREP08924.

- [14] Coppes MJ, De Kraker J, Van Dijken PJ, et al. Bilateral Wilms' tumor: long-term survival and some epidemiological features. *J Clin Oncol* 1989; 7: 310–315.

Отказ от ответственности/Примечание издателя: Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным лицам. Авторы и участники, а Журнал и редакторы. Журнал и редакторы не несут ответственности за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу, возникшее в результате любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в контенте.

Disclaimer of liability/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications belong exclusively to individuals. The authors and participants, and the Journal and the editors. The journal and the editors are not responsible for any damage caused to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products mentioned in the content.