



НИИ детской онкологии
и гематологии



Нефробластома (опухоль Вилмса)

Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных нефробластомой

МКБ 10: C64, C65, C65.9, C68

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

Бойченко Е.И., Казанцев А.П., Капкова О.А., Керимов П.А., Рубанский М.А., Рубанская М.В., Рыбакова Д.В.

Определение:

Нефробластома (ОВ) – одна из наиболее часто встречающихся злокачественных эмбриональных опухолей у детей. С точки зрения эмбриогенеза нефробластома представляет собой солидную злокачественную опухоль, состоящую из производных нефрогенной ткани на разной степени дифференцировки. Большинство исследователей считают, что опухоль возникает из аномально пролиферирующей метанефрогенной бластемы.

Эпидемиология

В структуре злокачественных опухолей у детей нефробластома занимает 4 место, уступая гемобластозам, новообразованиям ЦНС и саркомам мягких тканей. Частота её составляет от 0,4 до 1 на 100 000 детей. Чаще всего нефробластома встречается у детей в возрасте 2-5 лет, редко у новорожденных и еще реже у детей старше 8 лет. Как казуистика встречаются описания опухоли Вилмса у взрослых. Обычно ОВ возникает спорадически, в 2% случаев патология имеет семейный (наследственный) характер. В 10% случаев диагностируется среди детей с различными пороками развития, преимущественно моче-половой системы или генетическими синдромами.

Частота заболевания девочек и мальчиков примерно одинакова. В 6-10% случаев встречается билатеральное поражение почек, в основном у детей до 2 лет. В 2% случаев опухоль поражает подковообразную почку, описаны случаи внеорганного расположения НБ.

КОДЫ по МКБ 10:

С 64 ЗНО мочевых путей, кроме почечной лоханки

С 65 ЗНО почечной лоханки

С 65.9 ЗНО почечных лоханок

С 68 ЗНО других и неуточненных мочевых органов

Стадирование

Вопросы стадирования нефробластомы у детей представляются весьма актуальными.

Неправильное определение стадии заболевания, особенно диссеминации процесса, влечет ошибки в выборе оптимальных схем лечения.

До настоящего времени были предложены различные классификации для определения распространенности опухолевого процесса при НБ.

Большинством мировых онкопедиатрических клиник использовались международные классификации по системе TNM (1987 год, 4-е издание, пересмотр 1992 г., с TNM добавлениями 1993г.) с рекомендациями SIOP, одобренной Международным

Противораковым Союзом и национальным Комитетом TNM, включая Американский Противораковый Союз:

T – первичная опухоль

TX - недостаточно данных для оценки первичной опухоли;

T0 – первичная опухоль не определяется;

T1 – опухоль одной почки до 80 кв. см (включая почку).

T2 – опухоль одной почки более 80 кв. см (включая почку);

Примечание: площадь опухоли определяется путем перемножения вертикальных и горизонтальных размеров новообразования, включая и размеры почки, определенные на рентгенограмме.

T3 – опухоль одной почки с разрывом до лечения;

T4 – двусторонние опухоли.

N – регионарные лимфатические узлы

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков регионарного поражения лимфатических узлов;

N1- регионарные лимфатические узлы поражены метастазами.

M – отдаленные метастазы

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;

M0 – нет признаков отдаленных метастазов;

M1 – имеются отдаленные метастазы.

В настоящее время мы пользуемся классификацией стадирования, предложенной SIOP. Согласно данной классификации, стадия выставляется до начала специального лечения. После проведения операции определяется отношение опухоли к нормальным анатомическим структурам, такие как почечная капсула, почечная лоханка, мочеточник, почечные сосуды, и производится послеоперационное стадирование НБ согласно рекомендациям SIOP, что, с нашей точки зрения, наиболее точно отражает распространенность процесса при локализованных и местнораспространенных формах заболевания и позволяет определить тактику послеоперационного лечения на основе группы риска и стадии заболевания.

Стадия I.

- а) опухоль ограничена почкой или окружена псевдокапсулой, не выходящей за пределы капсулы почки, и может быть полностью удалена;
- б) опухоль может выходить в полость таза и пролабировать в мочеточник, не прорастая его стенки;

- в) сосуды в области почечного синуса интактны;
- г) возможна инвазия внутрпочечных сосудов.

Пункционная биопсия или тонкоигольная чрескожная биопсия опухоли стадии не изменяет. Некроз опухоли или химиотерапевтические изменения в лоханке почки и/или околопочечной клетчатке не изменяет стадию, если эти изменения полностью резецированы и края резекции «чистые» при гистологическом исследовании.

Стадия II.

- а) опухоль выходит за пределы капсулы почки и проникает в почечную капсулу и/или околопочечную клетчатку, но может быть полностью удалена (края резекции «чистые»);
- б) опухоль инфильтрирует почечную лоханку и/или определяется инвазия кровеносных и лимфатических сосудов вне почечной паренхимы, но полностью удалима;
- в) опухоль инфильтрирует смежные органы или нижнюю полую вену, но может быть полностью удалима.

Стадия III.

- а) неполностью удаленная опухоль, наличие опухолевых клеток по краю резекции (макроскопическое или микроскопическое наличие опухоли после операции);
- б) вовлечение любых брюшных лимфатических узлов;
- 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 мочеточнике, рассеченные или удаленные хирургом частями;
- ж) открытая биопсия опухоли до начала лечения.

Некроз опухоли или химиотерапевтические изменения в лимфатических узлах или в краях резекции опухоли расцениваются как доказательство наличия опухоли с микроскопическими остатками, поэтому выставляется стадия III заболевания (вероятность наличия опухолевой жизнеспособной ткани в краях резекции или смежных лимфатических узлах).

Стадия V– двусторонняя опухоль Вилмса

Гистологический тип нефробластомы не в меньшей степени, чем стадия, определяет тактику и прогноз заболевания. Эта классификация должна учитывать гистогенез, степень дифференцировки и её направление.

В НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина принята классификация стадирования нефробластомы, предложенная SIOP, в основу которой положено определение группы риска для каждого больного, учитывая гистологический вариант опухоли, что определяет прогноз заболевания. Такое распределение больных предполагает редуцировать противоопухолевую терапию одним пациентам и интенсифицировать другим в зависимости от группы риска. Определение морфологического варианта опухоли проводится до начала специального лечения путем пункционной биопсии или tru-cut биопсии.

Группы риска

Низкий риск:

1. Мезобластическая нефрома
2. Кистозная частично дифференцированная нефробластома
3. Полностью некротизированная нефробластома

Средний риск:

1. Эпителиальный тип
2. Стромальный тип
3. Смешанный тип
4. Регрессивный тип
5. Фокальная анаплазия

Высокий риск:

1. Бластемный тип
2. Диффузная анаплазия
3. Светлоклеточная саркома почки
4. Рабдоидная опухоль почки

В случае нефрэктомии на первом этапе лечения (кистозный тип строения нефробластомы, угроза разрыва опухоли и др.):

Низкий риск:

1. Мезобластическая нефрома
2. Кистозная частично дифференцированная нефробластома

Средний риск:

1. Нефробластома без анаплазии и ее варианты
2. Нефробластома с фокальной анаплазией

Высокий риск:

1. Диффузная анаплазия.
2. Светлоклеточная саркома почки
3. Рабдоидная опухоль почки

Клиническая картина

Общеклинические проявления злокачественной опухоли (вялость, снижение аппетита, субфебрилитет, похудание, нарушение сна и поведения ребенка) могут быть выявлены при тщательном сборе анамнеза за 1—3 месяца до появления пальпируемой опухоли в животе. Не являясь специфическими для злокачественного процесса, эти симптомы часто наблюдаются при многих других острых и хронических заболеваниях. В тоже время они должны быть включены в перечень нозологических единиц для дифференциальной диагностики и злокачественного процесса.

Местные проявления нефробластомы связаны с увеличением размеров пораженной почки, сдавливанием или прорастанием опухоли в окружающие органы и ткани, в частности, магистральных сосудов (расширение сети венозных сосудов на брюшной стенке, варикоцеле, асцит).

Наиболее важным и простым методом диагностики при первом обследовании ребенка является пальпация живота и области почек. Этот метод должен применяться всегда независимо от повода для осмотра. Пальпация позволяет обнаружить опухоль если не в ранней стадии, то хотя бы до выраженной клинической картины.

Размеры, форма и подвижность новообразования существенно различаются в зависимости от его распространенности и заинтересованности прилежащих органов и тканей. Нередко опухоль округлая, с четкими краями, и напоминает увеличенную селезенку. В других случаях — крупнобугристая, дольчатая, неправильных очертаний. Расположение опухоли также разнообразное: чаще локализуется в верхних отделах, в подреберье. При значительных размерах нефробластома может занимать половину и более живота, спускаясь даже в полость малого таза, резко изменяя конфигурацию живота и нижнего отдела грудной клетки.

Обычно присутствие нефробластомы в виде объемной патологической массы пальпируемой и/или визуализируемой в брюшной полости, является единственным, серьезным проявлением заболевания. В противоположность раку почки у взрослых, нефробластома может достигать больших размеров, существенно не влияя на самочувствие ребенка. Опухоль может также инфильтрировать органы и ткани забрюшинной и брюшной областей, а иногда вызвать клинику острого живота.

У 18% пациентов регистрируются боли различной интенсивности. Нередко боли являются первой причиной, заставляющей родителей ребенка обратиться к врачу. Микрогематурия регистрируется у четверти больных, а макрогематурия не чаще, чем в 10% случаев.

У 8% больных острые хирургические осложнения со стороны брюшной полости связаны с разрывом первичной опухоли. При этом в клинической картине разрыва нефробластомы следует различать “продромальный” и “острый” периоды.

Симптомокомплекс “продромального периода”: на фоне относительного благополучия у ребенка появляются несильные, но постоянно нарастающие по интенсивности и частоте боли в животе. Вначале они обычно локализуются на стороне опухоли, затем становятся распространенными, захватывая большую часть живота. В период между приступами чувствует себя так же, как до появления этого симптомокомплекса: живот мягкий, умеренно болезненный лишь в области опухоли. Нередко в этот период начинается макрогематурия, быстрое увеличение опухоли в размерах, связанное с внутриопухолевыми кровоизлияниями. В анализах крови существенной патологии со стороны гемоглобина и эритроцитов в динамике не выявляется.

Симптомокомплекс периода “острого разрыва опухоли” довольно типичен. При очередном, как правило, уже сильном и продолжительном приступе болей в животе состояние ребенка резко ухудшается. Боли становятся постоянными, развиваются признаки перитонеального шока: резкая бледность, падение артериального давления; появляются и нарастают перитонеальные симптомы.

Если первый симптомокомплекс обусловлен подкапсульным распадом, кровоизлияниями или кровотечением в опухоль, то причиной второго является кровотечение и выхождение опухолевого детрита в забрюшинное пространство и брюшную полость.

Сегодня мы редко наблюдаем больных нефробластомой, которые поступают в онкопедиатрические отделения с опухолями огромных размеров, явлениями интоксикации, кахексии, асцитом, множественными отдаленными метастазами. Благодаря повышению онкологической настороженности среди врачей поликлиник и общебольничной сети, пропаганде знаний по детской онкологии среди родителей, чаще дети с нефробластомой поступают в специализированные отделения с локализованными стадиями заболевания. Между тем, запущенные случаи при нефробластоме все же имеют место. Такие симптомы как варикоцеле, гепатомегалия, тромбозы нижней полой вены и камер сердца, инфильтрация венозных и артериальных стволов наблюдается достаточно редко (не более 10% наблюдений).

Диагностика

Диагностика решает следующие задачи: оценка общего состояния больного, уточнение локализации и степени распространения новообразования, морфологическое подтверждение диагноза. Мероприятия, позволяющие решать указанные задачи, осуществляются одновременно, с соблюдением принципа ургентности.

Опыт изучения больных нефробластомой позволяет предложить следующий объем обследования детей с подозрением на опухоль Вилмса:

Обследование:

При сборе анамнеза особое внимание следует уделить онкологическому семейному анамнезу - наличие доброкачественных, или злокачественных опухолей у членов семьи и врожденных пороков развития.

1. Физикальное исследование:

1. Рост и масса тела, физикальный осмотр.
2. Локализация и размеры опухоли.
3. Размеры печени (по Курлову).
4. Артериальное давление.
5. Состояние лимфатических узлов.
6. Наличие аномалий развития (аниридия, гемигипертрофия, урогенитальные пороки развития и другие).
7. Консультация генетика

2. Лабораторные исследования:

1. Общий анализ крови (развернутый).
2. Общий анализ мочи.
3. Коагулограмма.
4. Биохимический анализ крови (глюкоза, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, электролиты).
5. Клиренс по эндогенному креатинину.
6. Определение группы крови, резус фактора, исследование на RW, ВИЧ инфекции, специфическая серологическая диагностика вирусных гепатитов (В и С).
7. Пункция опухоли тонкой иглой с дальнейшим цитологическим исследованием.
8. Реносцинтиграфия почек.
9. РИД костей скелета при подозрении на метастатическое поражение

Лучевые методы обследования (перед началом лечения)

- 1. УЗВТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.**

Большинство опухолей почек выявляют при УЗВТ в связи с другими заболеваниями или при профилактических осмотрах (скрининговый метод)

Возможности УЗВТ:

- 1) Диагностика объемного образования почки (почек)
- 2) Дифференциальная диагностика между солидной опухолью и кистозным образованием.
- 3) Определение протяженности опухолевого тромбоза нижней полой вены, выявления поражения печени.
- 4) Оценка состояния зон регионарного метастазирования
- 5) Интраоперационная оценка размеров опухоли и ее локализации при выполнении резекции почки.

2. Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием / МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием

Позволяет оценить распространенность и локализацию опухолевого процесса, вовлечение чашечно-лоханочной системы, состояние зон регионарного метастазирования, распространение опухоли на почечную и нижнюю полую вены, метастатическое поражение органов брюшной полости.

Преимущества МРТ:

- А. Отсутствие лучевой нагрузки
- Б. При опухолях больших размеров лучше дифференцируется распространение в прилежащие органы и анатомические структуры.
- В. Возможность дифференцировать опухолевые и геморрагические тромбы.

3. Компьютерная томография органов грудной клетки для исключения метастатического поражения

4. Селективная ангиография почек (только при необходимости) для оценки возможности выполнения резекции почки.
5. Реносцинтиграфия почек для оценки функции почек.
6. РИД костей скелета при подозрении на метастатическое поражение.
7. Эхокардиография (фракция выброса!!!) и ЭКГ
8. Пункция опухоли тонкой иглой с дальнейшим цитологическим исследованием полученного материала.

Рекомендации к тонкоигольной биопсии.

- 1). Выполняется обязательно под контролем УЗВТ.

- 2). Предпочтителен передний доступ для пункции, с возможностью при последующей операции иссечения полученного канала.
- 3). Рекомендована 12-14G режущая игла. Предпочтительно использование автоматических игл Biopsy или Temno, чем обычных Tru-cut игл.
- 4). Необходимо выполнять несколько вколов в опухоль для уверенности, что морфолог будет иметь полноценный материал, так как ОВ часто имеет обширные некротические зоны.
- 5). При кистозных опухолях без солидного компонента, игольная биопсия не проводится, хирургическое вмешательство выполняется на первом этапе.

Обследование перед оперативным вмешательством

Лабораторные исследования:

1. Общий анализ крови (развернутый).
2. Общий анализ мочи.
3. Коагулограмма.
4. Биохимический анализ крови (глюкоза, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, электролиты).
5. Клиренс по эндогенному креатинину.
6. Определение группы крови, резус фактора, исследование на RW, ВИЧ инфекции, специфическая серологическая диагностика вирусных гепатитов (В и С).
7. Реносцинтиграфия почек.
8. ЭКГ, ЭХО-кардиография (по показаниям)

Лучевые методы исследования

1. Компьютерная томография органов брюшной полости с в\в. контрастированием.
2. Компьютерная томография грудной клетки.
3. МРТ органов брюшной полости (по показаниям)

Дифференциальная диагностика

Проводится с первую очередь с нейробластомой забрюшинной локализации, поскольку клиника и диагностическая картина этих опухолей могут быть сходными. С этой целью при первичной диагностике выполняется РКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства для установления точной локализации опухолевого процесса, исследуется миелограмма – для исключения метастазов нейробластомы в костный мозг. В сложных случаях обязательно проводится МИБГ-сцинтиграфия, являющаяся маркером нейробластомы. Дифференциальная диагностика ОВ также проводится с другими опухолями почек у детей, такими как: метанефрогенные опухоли (метанефрогенная стромальная опухоль, метанефрогенная аденома, метанефрогенная аденофиброма); все

виды аденом почек; кистозная нефрома; карцинома почки, нейроэпителиальные опухоли почек (PNET, нейробластома почки, карциноид почки), саркомы почки, лимфома почки, ангиомиолипома почки, другие опухоли (опухоль надпочечника, тератомы), метастазы опухолей других органов в почки.

Принципы лечения больных нефробластомой

В настоящее время общепринята комплексная программа лечения детей, больных нефробластомой, которая включает в себя хирургическое, лекарственное и лучевое лечение. Выбор тактики лечения зависит от стадии заболевания, морфологического варианта опухоли (группа риска), возраста больного ребенка.

Хирургический этап

Рекомендации по нефрэктомии

Доступ

Срединная лапаротомия.

Ревизия

Ревизия брюшной полости должна предшествовать нефрэктомии. Исследуются печень, лимфатические узлы и брюшина на предмет метастатического поражения. По возможности необходимо радикальное удаление метастазов в легких и внутрибрюшных метастазов. Любое подозрительное в отношении опухоли новообразование иссекается или выполняется биопсия при ее нерезектабельности. Это касается и биопсии лимфатических узлов, если они макроскопически выглядят не пораженными. В случае, когда опухоль признана неоперабельной, выполняется ее биопсия, предпочтительно tru-cut иглой.

Тщательное исследование контрлатерального ретроперитонеального пространства необходимо только если есть данные о билатеральном поражении. В других случаях интраоперационная ревизия редко дает информацию больше, чем дооперационное обследование. Решение вопроса о необходимости выполнения ревизии принимает хирург.

Нефрэктомия

Необходимо начинать с лигирования почечных сосудов. Почечная артерия перевязывается первой с целью избежания разрыва опухоли из-за ее хрупкости и возможности диссеминации через перинефральные перфорантные вены. Обязательно регистрируются в протоколе операции этапы мобилизации. Если опухоль больших размеров и доступ к сосудам затруднен, то вначале производят ее выделение из окружающих тканей, а сосуды лигируются по возможности. Этот этап также должен быть тщательно отражен в протоколе. Опухоль необходимо удалять с окружающей клетчаткой и пораженными структурами. Выполнять обширные, калечащие резекции

(панкреатэктомия) не рекомендуется в связи с химио- и радиочувствительностью нефробластомы.

Внутрисосудистое распространение опухоли обычно диагностируется до операции, тем не менее, тщательная ревизия почечной вены и НПВ во время операции необходима.

Непротяженный тромб почечной вены резецируется вместе с веной. Тромбы инфрапеченочного сегмента НПВ удаляются через венотомию. Протяженные тромбы (ретропеченочного, надпеченочного сегментов НПВ и внутрисердечные) могут потребовать привлечения кардиохирурга и использования АИК. В случаях обширной инфильтрации стенки НПВ риск и эффективность хирургии обсуждаются на консилиуме. Даже при обширной сосудистой резекции зачастую невозможно выполнить радикальную операцию, и лучевая терапия будет в этом случае методом выбора.

Надпочечники

Адреналэктомия может не выполняться, если достоверно нет опухолевой инвазии.

Мочеточник

Мочеточник пересекается максимально близко к мочевому пузырю.

Лимфатические узлы

Биопсия лимфатических узлов с последующим морфологическим исследованием их обязательна для корректного стадирования и назначения адекватной последующей терапии. Лимфатические узлы ворот почки, почечной артерии у места ее отхождения от аорты (регионарные узлы), верхние и нижние парааортальные (экстрарегионарные) должны быть взяты для исследования, даже если нет подозрения на их поражение.

Лимфатические узлы, которые поражены опухолью, должны быть удалены без нарушения их целостности. Макропрепарат тщательно маркируется для морфолога. Радикальная лимфодиссекция не увеличивает выживаемость, поэтому не является составляющей хирургического этапа.

Рекомендации по хирургическому лечению метастазов.

1. Легочные метастазы должны быть удалены, если это возможно. Операция по их удалению выполняется сразу после нефрэктомии, как только позволит состояние пациента, или после начала послеоперационной химиотерапии. Билатеральные метастазы должны удаляться посредством двух торакотомий или стернотомии в зависимости от локализации, по усмотрению хирурга. Возможны сегмент- и лобэктомия.

Пневмонэктомия, как объем оперативного вмешательства, не оправдана. Хирургом может быть рассмотрен вопрос эндоскопического удаления метастазов.

2. Обоснован аналогичный подход для внелегочных метастазов, особенно для второй по встречаемости локализации - печени. В этом случае показана резекция в пределах

здоровых тканей. Расширенные, калечащие резекции не рекомендованы до определения резервов возможной дальнейшей химиотерапии.

3. Радикальное удаление метастазов очень важно, так как позволяет избежать лучевой терапии. Не рекомендовано оперировать пациентов при росте метастазов на фоне предоперационной химиотерапии, потому что даже радикальное их удаление редко бывает эффективным. Прежде всего, рассматриваются альтернативные режимы химиолучевой терапии.

4. Исследование лимфатических узлов ворот почки и парааортальных групп также важно, как и при локализованных процессах.

Резекция почки.

Резекция почки может выполняться при моностеральной опухоли Вилмса, когда оценены преимущества и риски в каждом конкретном случае.

Противопоказания для резекции:

1. Разрыв опухоли до операции или биопсия.
2. Инфильтрация опухолью внепочечных структур.
3. Внутривентрикулярные метастазы или пораженные лимфатические узлы по данным обследования.
4. Тромб в почечной вене или НПВ.
5. Опухоль, поражающая более 1/3 почки
6. Мультифокальная опухоль.
7. Центральная локализация опухоли.
8. Вовлечение чашечек.
9. Гематурия.
10. Недостаточный опыт в резекциях.

Миниинвазивная нефрэктомия.

Для нефробластомы миниинвазивные технологии не дают никаких преимуществ перед классической открытой хирургией. Необходима лапаротомия для удаления первичной опухоли, во избежание обсеменения брюшной полости. Для удаления метастазов, эндоскопическая техника не позволяет пальпировать легкое и печень с целью определения небольших опухолевых новообразований, которые могут быть пропущены при лучевой диагностике. Радикальная лапароскопическая нефрэктомия может быть показана детям при объемных образованиях в почке, размерами, не превышающими объем здоровой почки, и без видимых на РКТ увеличенных контралатеральных лимфоузлов. Тем не менее,

четких показаний к проведению миниинвазивных вмешательств при опухолях почек у детей не существует из-за малого количества наблюдений.

Лучевая терапия.

Цель лучевой терапии:

- локальный контроль опухоли у больных с высоким риском внутрибрюшных рецидивов;
- контроль метастазов у больных, у которых не достигнуто полной ремиссии после химиотерапии и операции.

Показания к лучевой терапии (ЛТ).

Нефробластома относится к радиочувствительным опухолям. Показания к проведению ЛТ необходимо ограничивать из-за потенциальной опасности поздних осложнений.

Показания к послеоперационному локальному облучению половины брюшной полости:

- гистологическая средняя группа риска опухоли, III стадия (пораженные лимфатические узлы, опухоль не полностью резецирована, разрыв опухоли);
- высокий риск стадия II (за исключением преобладающего бластемного подтипа);
- высокий риск III стадия;
- стадия IV.

Поскольку прогноз преобладающего бластемного подтипа обусловлен появлением метастазов, но не увеличением числа локальных рецидивов, в отличие от других опухолей, относящихся к высокому риску, эта опухоль при II стадии не требует облучения. Это же относится к опухолям среднего риска. В этом случае облучение проводится только при локальной III стадии.

Показания к послеоперационному облучению всей брюшной полости.

ЛТ на всю брюшную полость проводится при внутрибрюшном диффузном опухолевом поражении и пред- или интраоперационном разрывах опухоли с выходом детрита.

Локальное облучение одной половины или всей брюшной полости начинают в течение 2-3 недель после нефрэктомии.

Показания к облучению легких.

Облучение легких показано, если метастазы визуализируются после предоперационной химиотерапии и после операции по поводу их удаления. Полная ремиссия регистрируется при отсутствии данных за метастазы при рентгенологическом и РКТ исследовании. В группе пациентов высокого риска, в отличие от среднего риска, облучение легких проводится с целью индукции ремиссии.

Показания к облучению печени.

Лучевая терапия на печень проводится при метастазах в печень, если неполный ответ на химиотерапию, и они не могут быть радикально удалены (опухолевые клетки по краю резекции).

Показания к облучению других метастазов.

Облучение гематогенных метастазов в головной мозг и/или костных метастазов проводится обязательно, независимо от ответа на химиотерапию (фокальная лучевая терапия).

Объем облучения.

Объем определяется по нормативам ICRU 50 и ICRU 62 .

Клинический объем облучения.

Локальная лучевая терапия при односторонней нефробластоме.

Клинический объем облучения определяется размерами опухоли после химиотерапии перед операцией с учетом данных гистологического исследования и по данным обследования (РКТ, МРТ, УЗВТ). К этим размерам добавляется +2 см окружающей ткани. Для однородного облучения и исключения в поздние сроки сколиоза медиальная граница включает ширину позвонка.

Локальное дооблучение макроскопически остаточной опухоли.

Макроскопически остаточная опухоль после операции + 2см.

Облучение всей брюшной полости.

Включает всю брюшную полость и забрюшинное пространство от купола диафрагмы до дна таза. Нижняя граница - по запирательному отверстию.

Облучение легких.

Оба легких от верхушек до костно-диафрагмальных синусов. В случае облучения дополнительно и брюшной полости поля состыковываются.

Облучение печени.

Область неполностью резецированных или неоперированных метастазов + 2 см.

Облучение мозга.

Весь головной мозг

Облучение костных метастазов.

При метастазах в кости облучаются метастазы + 3 см во всех направлениях.

Доза облучения.

Согласно требованиям ICRU 50 гомогенность распределения дозы должна составлять +/- 5% по центру облучаемого объема. Ежедневно облучаются все поля.

Локальное облучение при односторонней нефробластоме.

Общая доза зависит от стадии и гистологического варианта. Доза за фракцию определяется возрастом ребенка и объемом облучения:

Стадия II, низкий и средний риск: 14,4 Гр. При макроскопической остаточной опухоли после операции 10,8 Гр дополнительно (до СОД – 25,2 Гр).

Стадия II и III, высокий риск: 25,2 Гр

При макроскопической остаточной опухоли после операции 10,8 Гр дополнительно (до СОД – 36 Гр).

Облучение всей брюшной полости.

На всю брюшную полость – 20 Гр с дополнительным облучением области поражения.

Доза за фракцию 1,5 Гр. У детей до года облучение всей брюшной полости уменьшается до 10 Гр.

Облучение головного мозга.

СОД-25,5 Гр с возможным дооблучением + 4,5 Гр.

Облучение печени.

Доза 20 Гр на неполностью резецированные и неоперированные метастазы.

Облучение костных метастазов.

СОД -30 Гр

Облучение легких.

Облучение обоих легких в СОД 15 Гр (с коррекцией гетерогенности тканей). РОД 1,5 Гр, 10 дней лечения. Дополнительно 10-15 Гр на оставшиеся к моменту облучения очаги.

Дозы на критические органы:

Оставшуюся почку: доза на оставшуюся почку не должна превышать 12 Гр

Печень: толерантная доза на всю печень около 20 Гр. Доза свыше 20 Гр не должна быть подведена более чем к половине объема печени.

Легкие: на все легкое не больше 15 Гр при РОД 1,5 Гр с корректировкой дозы по неоднородности тканей. Доза выше 15 Гр не должна подводиться более чем на 25% объема легочной ткани.

Побочные эффекты:

- 1) острая гематологическая токсичность;
- 2) гепатотоксичность;
- 3) гастроинтерстициальная токсичность;
- 4) повреждение костей и мягких тканей;
- 5) нарушение функции почек;
- 6) влияние на овариальный цикл;
- 7) влияние на сперматогенез;

- 8) гипоплазия молочных желез;
- 9) снижение жизненного объема легких;
- 10) кардиомиопатия.

Лекарственное лечение нефробластомы (химиотерапия)

Лекарственная терапия нефробластомы является обязательным компонентом комбинированного или комплексного лечения.

Рекомендуемые режимы химиотерапии для локализованной стадии заболевания (I,II,III стадии заболевания)

Предоперационная химиотерапия:

Винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) еженедельно в течение 4 недель (4 дозы всего).

Дактиномицин 45 мкг/кг (максимальная доза 2 мг) в неделю 1 и 3 (две дозы всего).

Хирургический этап лечения выполняется на 5-6 неделе.

Режим AV -1

Стадия I Средний риск

Винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) еженедельно в течение 4 недель. Первая доза должна быть введена в течение 21 дня от последнего введения предоперационной химиотерапии.

Дактиномицин 45 мкг/кг (максимальная доза 2 мг) в неделю 2 (день 7) послеоперационного периода.

Режим AVD

Стадия I Высокий риск и Стадии II/III Средний риск

Винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) еженедельно в течение 8 недель. Первая доза должна быть введена в течение 21 дня от последнего введения предоперационной химиотерапии. Затем винкристин вводится 1 раз в неделю на 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 неделях (всего 12 доз).

Дактиномицин 45 мкг/кг (максимальная доза 2 мг) в неделю 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 (всего 9 введений).

Доксорубицин 50 мг/м² в инфузии в течение 4-6 часов каждые 6 недель, начинать на неделе 2, одновременно с первой дозой Дактиномицина и второй дозой винкристина.

Последующие дозы вводятся в недели 8, 14, 20 и 26, т.е. 5 доз, всего 250 мг/м².

Продолжительность послеоперационной химиотерапии составляет 27 недель.

Режим AV - 2

Стадия II Низкий риск и Стадии II/III Средний риск

Винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) еженедельно в течение 8 недель (8 доз всего). Первая доза должна быть введена в течение 21 дня от последнего введения предоперационной химиотерапии. Затем винкристин вводится 1 раз в неделю на 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 неделях (всего 12 доз).

Дактиномицин 45 мкг/кг (максимальная доза 2 мг) в неделю 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 (всего 9 введений).

Продолжительность послеоперационной химиотерапии составляет 27 недель.

Высокий риск

Все опухоли группы высокого риска (гистологически) стадии II и III.

Используются два альтернирующих курса химиотерапии, включающих 2 препарата.

Первый курс начинается как только позволяет состояние больного после операции.

Предпочтительно его проводить вместе с лучевой терапией и в течение 21 дня от последнего введения предоперационной химиотерапии.

Циклофосфамид 450 мг/м² в течение 3 дней вместе с Доксорубицином 50мг/м² в 1 день курса (всего 6 курсов) с 6-недельным интервалом, т.е. в недели 1, 7, 13, 19, 25 и 31.

Этопозид -150 мг/м² в течение 3 дней вместе с Карбоплатином 200 мг/м² также в течение 3 дней (всего 6 курсов) каждые 6 недель с недели 4 и далее, т.е. недели 4, 10, 16, 22, 28 и 34.

Стадия III

Низкий риск: проводится режим AV-2 без лучевой терапии.

Средний риск: проводятся те же самые режимы химиотерапии как в группе среднего риска стадии II. У этих пациентов со 2 недели начинается лучевая терапия.

Высокий риск: проводится режим высокого риска с лучевой терапией на брюшную полость.

Лечение IV стадии заболевания (наличие метастазов)

Предоперационная химиотерапия

В лечении используются 3 препарата: Винкристин, Дактиномицин, Доксорубицин.

Винкристин 1,5 мг\м² (максимальная доза 2мг) в течение 6 недель (всего 6 доз).

Дактиномицин 45 мкг\кг (максимальная доза 2мг) в недели 1, 3, 5 (всего 3 дозы).

Доксорубицин 50 мг/м² в недели 1 и 5 (всего 2 дозы).

На 7 неделе выполняется оперативное вмешательство.

Послеоперационное лечение.

Протокол лечения в послеоперационном периоде будет определяться локализацией первичной опухоли, ее гистологическим вариантом и месторасположением метастазов.

Всех пациентов при наличии метастазов в легкие разделяют на три группы:

А. Метастазы отсутствуют или они полностью удалены.

В. Метастазы не полностью удалены или множественные неоперабельные метастазы.

С. Первичная опухоль высокого риска.

При метастазах других локализаций принцип лечения тот же самый, но терапия должна быть адаптирована индивидуально для каждого пациента.

А. Метастазы отсутствуют или они полностью удалены.

Винкристин 1,5 мг\м² (максимальная доза 2мг) еженедельно начиная с недели 1 до 8 недели и далее в недели 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26 и 27 (всего 20 доз).

Дактиномицин 45 мкг\кг (максимальная доза 2мг) в недели 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 и 26 (всего 9 доз).

Доксорубин 50 мг/м² в недели 2, 8, 14 и 20 (всего 4 дозы).

В неделю 26 Доксорубин не вводится.

Лучевая терапия: проводится на ½ брюшной полости только при III стадии заболевания.

Облучение легких проводится при полном хирургическом удалении метастазов в дополнении к предоперационной химиотерапии.

В. Метастазы не полностью удалены или множественные неоперабельные метастазы.

Послеоперационную химиотерапию желательно начать в один день с лучевой терапией и в течение 2 недель после операции.

Используют две комбинации препаратов: Этопозид и Карбоплатин, Циклофосфамид с Доксорубицином.

Этопозид-150мг\м² 3 раза в неделю в течение 4-х часовой инфузии в недели 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28 и 34 (всего 24 дозы).

Карбоплатин 200 мг/м² 3 раза в неделю в течение одночасовой инфузии в недели 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28 и 34 (всего 24 дозы).

Циклофосфамид 450 мг/м² 3 раза в неделю в течение одночасовой инфузии в недели 1, 7, 19 и 31 (всего 12 доз).

Доксорубин 50 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4-6 часовой инфузии в недели 1, 7, 19 и 31 (всего 4 дозы).

Лучевая терапия: не проводится на всю брюшную полость при I и II стадиях, и обязательна при III стадии заболевания. Для пациентов группы высокого риска облучение легких обязательно, независимо от ответа метастазов на послеоперационную полихимиотерапию.

С. Первичная опухоль высокого риска.

Послеоперационную химиотерапию желательно начать в один день с лучевой терапией и в течение 2 недель после операции.

Этопозид- 150мг\м² 3 раза в неделю в течение 4-х часовой инфузии в недели 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28 и 34 (всего 24 дозы).

Карбоплатин 200 мг/м² 3 раза в неделю в течение одночасовой инфузии в недели 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28 и 34 (всего 24 дозы).

Циклофосфамид 450 мг/м² 3 раза в неделю в течение одночасовой инфузии в недели 1, 7, 19 и 31 (всего 12 доз).

Доксорубин 50 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4-6 часовой инфузии в недели 1, 7, 19 и 31 (всего 4 дозы).

Каждый курс начинается на 21 день от предыдущего курса при абсолютном числе нейтрофилов >1.0 x 10⁹/л и тромбоцитов >100 x 10⁹/л.

Редукция доз всех препаратов:

- пациентам ≤12 кг до 2/3 от полной дозы
- детям младше 6 месяцев 50% от стандартной дозы

Рекомендации по терапии пациентов, которым была выполнена нефрэктомия на первом этапе лечения.

Послеоперационные режимы химиотерапии у больных после первичной нефрэктомии.

Модификации доз препаратов для детей в возрасте <6 месяцев и массой тела <12 кг.

Дети с массой тела <12 кг получают 2/3 доз всех препаратов, рассчитанных на площадь поверхности тела (винкристин и доксорубин) или на кг массы тела (дактиномицин).

Дети в возрасте <6 месяцев должны получить редукцию доз всех препаратов на 50 % от стандартных доз. Эти модификации также относятся к детям, получающим монотерапию винкристином.

СТАДИЯ I СРЕДНИЙ РИСК (ИСКЛЮЧАЯ ФОКАЛЬНУЮ АНАПЛАЗИЮ).

Режим 1(интенсифицированный винкристином).

Винкристин 1,5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) еженедельно в течение 10 недель (10 доз всего). Первая доза должна быть введена, как только появилась перистальтика после операции. Полная продолжительность терапии 10 недель.

СТАДИЯ II НИЗКИЙ и СРЕДНИЙ РИСК. СТАДИЯ I: ФОКАЛЬНАЯ АНАПЛАЗИЯ.

Режим 2 (AV)

Винкристин 1.5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) еженедельно в течение 11 недель, затем в недели 14, 17, 20, 23 и 26 (16 доз всего).

Дактиномицин 45 мкг/кг (максимальная доза 2 мг) в недели 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 и 26 (9 доз всего).

Полная продолжительность терапии 26 недель.

СТАДИЯ III СРЕДНИЙ РИСК (ВКЛЮЧАЯ ФОКАЛЬНУЮ АНАПЛАЗИЮ).

Режим 3 (AVD)

Винкристин 1.5 мг/м² (максимальная доза 2 мг) еженедельно в течение 10 недель, затем в недели 13, 16, 19, 22, 25 и 28 (16 доз всего).

Дактиномицин 45 мкг/кг (максимальная доза 2 мг) 50% дозы в неделю 2, затем полные дозы в недели 10, 16, 22, и 28 (5 доз всего)

Доксорубицин 50 мг/м² в недели 7, 13, 19, 25 (4 дозы 200 мг/м²). Препарат вводится в течение 4 часовой инфузии.

Лучевая терапия на брюшную полость (15 Гр) проводится в неделю 2-4.

Полная продолжительность терапии 28 недель.

СТАДИЯ IV.

Количество пациентов с этой стадией заболевания, получившие нефрэктомии на первом этапе, должно быть небольшим и ограничено детьми, которым проведено экстренное оперативное вмешательство с не диагностированными метастазами в легкие и печень. Эти пациенты получают «предоперационную» химиотерапию тремя препаратами согласно лечению IV стадии. Ответ метастазов на терапию оценивается на 6 неделе после выполнения РКТ, что определяет последующую химиотерапию согласно рекомендациям протокола, т.е. при отсутствии данных за метастазы - пациенты получают три препарата, другая категория больных переводится в группу высокого риска.

Послеоперационные режимы химиотерапии у больных высокого риска после первичной нефрэктомии.

Диффузная анаплазия.

Стадия I-IV лечение проводится по высокому риску согласно стадии заболевания, т.е.

- диффузная анаплазия стадия I – режим AVD без лучевой терапии;
- диффузная анаплазия стадия II и III - терапия как при стадии III высокого риска плюс лучевая терапия на брюшную полость;
- диффузная анаплазия стадия IV - терапия как при стадии III высокого риска (чтобы достичь суммарной дозы доксорубицина 300 мг/м², поскольку не проводилась предоперационная химиотерапия тремя препаратами).

Лучевая терапия на легкие проводится всем детям, независимо от ответа метастазов на терапию.

Рекомендации по лечению билатеральной нефробластомы.

На билатеральную опухоль Вилмса приходится около 5% всех нефробластом у детей. Общая 4-х летняя выживаемость составляет 80%. Двусторонней нефрэктомии можно избежать у 70% пациентов. Цель терапии пациентов состоит в том, чтобы полностью излечить, и в тоже время использовать органосохраняющую терапию для максимального сохранения функционирующей почечной паренхимы.

Стратегия лечения синхронной билатеральной нефробластомы:

- точная диагностика двустороннего поражения перед началом терапии;
- химиотерапия на первом этапе;
- операция на втором этапе;
- послеоперационная химиотерапия согласно стадии и гистологической структуре опухоли.

В случае билатеральной опухоли Вилмса необходимо:

- установить число, размеры, виды и протяженность опухолевых узлов в обеих почках;
- определить функциональные возможности почек;
- определить возможные трудности для выполнения органосохраняющей операции.

Самыми необходимыми методами исследования для определения вышеуказанных критериев являются: УЗВТ с доплерографией, РКТ с контрастированием, а также динамическая реносцинтиграфия для определения функциональной активности почек.

Предоперационная химиотерапия.

Рекомендуемая химиотерапия - стандартные предоперационные режимы (винкристин, дактиномицин). Терапия должна быть продолжена до тех пор, пока отмечается регрессия опухоли, и становится возможным выполнение органосохраняющей операции. Ответ на лечение оценивается 1-ый раз на 5 неделе (после 2 введений винкристина \дактиномицина и 2 введений винкристина). В случае хорошего ответа проводятся еще 4 недели химиотерапии и контрольная оценка эффекта лечения методом УЗВТ на 9 неделе. В случае, если происходит дальнейшее сокращение опухоли, химиотерапию продолжают (винкристин\дактиномицин), без введения промежуточных доз винкристина. Оценка эффекта лечения производится каждые 4 недели. Продолжительность химиотерапии зависит от эффекта лечения.

Хирургические рекомендации.

Стадия V нефробластомы должна лечиться индивидуально.

Основная цель терапии - выполнение «частичной нефрэктомии» или клиновидной резекции для максимального сохранения функционирующей почечной ткани. Операция планируется после оптимального сокращения опухоли на фоне предоперационной

химиотерапии. РКТ обязательно выполняется перед операцией для определения возможности выполнения органосохраняющего вмешательства. На первом этапе оперируется менее пораженная почка. Нефрэктомия с одной стороны и резекция почки с другой – лучшее решение в хирургическом лечении больных билатеральной нефробластомой, что обеспечивает сохранение достаточного объема функционирующей почечной ткани. Необходимо помнить, что возможности лучевой терапии в лечении больных двусторонней опухолью Вилмса ограничены.

При подозрении на двустороннюю нефробластому производится пункция обеих почек. После подтверждения диагноза необходимо проведение предоперационной химиотерапии. В случае маленьких размеров опухоли возможно выполнение биопсии – «минирезекции».

Стратегия лечения метакронной билатеральной нефробластомы.

Метакронная билатеральная опухоль Вилмса – это возникновение опухоли в оставшейся почке после полной ремиссии первичной опухоли. В таких случаях сначала проводится химиотерапия с целью уменьшения размеров опухоли, чтобы выполнить органосохраняющую операцию в оставшейся почке.

Послеоперационная химиотерапия.

Химиотерапия проводится в зависимости от стадии заболевания и гистологического варианта опухоли (стадия выставляется, ориентируясь на максимально пораженный опухолью орган и самый неблагоприятный гистологический вариант). Доза доксорубицина должна назначаться с учетом дозы, полученной при проведении предоперационной химиотерапии, и не превышать общую - 300мг\м².

Лучевая терапия.

В случае локальной стадии III заболевания доза не должна превышать 12 Гр на оставшуюся почку.

Двусторонняя нефрэктомия.

Двусторонняя нефрэктомия показана редко и только у тех пациентов, у которых все консервативные мероприятия неудачны, или при синдроме Дениса - Драша, когда имеется жизненно угрожаемое повышение артериального давления, и двусторонняя нефрэктомия неизбежна. Трансплантация почки обсуждается обычно после 2-х лет полной ремиссии.

Мониторинг больных в процессе лечения и по его окончании.

В процессе лечения:

1) Рентгенография органов грудной клетки каждые 3 месяца при локализованных опухолях и в неделю 6, 12, затем каждые 3 месяца при метастатических формах.

- 2) УЗВТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства при постановке диагноза, непосредственно перед нефрэктомией и далее каждые 3 месяца.
- 3) Развернутый анализ крови перед каждым курсом химиотерапии.
Креатинин сыворотки крови перед началом лечения и далее перед каждым курсом химиотерапии.
- 4) Печеночные тесты перед началом лечения, перед каждым введением дактиномицина и доксорубицина (при гепатотоксичности и тромбоцитопении более часто).
- 5) Артериальное давление при первичном осмотре и по необходимости.
ЭКГ и ЭХО-кардиография перед началом лечения, при достижении кумулятивной дозы доксорубицина 200 мг/м² и 300 мг/м², далее по необходимости при нарушении функции сердца, по окончании лечения через 3 месяца от последнего введения Доксорубицина.
- 6) Мониторинг почечной функции динамическая реносцинтиграфия выполняется перед началом лечения, перед каждым третьим курсом с карбоплатином (только в протоколе высокого риска). Более частые исследования показаны при нарушении функции почек.

По окончании лечения:

- 1) Рентгенография органов грудной клетки ежеквартально в течение 3 лет.
- 2) УЗВТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства ежеквартально в течение 7 лет.
- 3) Артериальное давление ежегодно и по показаниям.
Осмотр на предмет диагностики сколиоза (если проводилась лучевая терапия) ежегодно.
- 4) ЭКГ и ЭХО-кардиография ежегодно в течение 5 лет по окончании лечения. Более частые исследования показаны при наличии кардиопатологии и при проведении лучевой терапии на грудную клетку.
- 5) Мониторинг почечной функции динамическая реносцинтиграфия, анализ крови на креатинин и мочевины, клиренс по эндогенному креатинину, общий анализ мочи выполняется ежегодно в течение 5 лет. Более частые исследования показаны при нарушении функции почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени результаты лечения нефробластомы значительно улучшились. Это обусловлено, прежде всего, слаженной работой различных специалистов, таких как детские онкологи, лучевые терапевты, детские хирурги, педиатры.

Базисом для исследования и улучшения результатов лечения опухоли Вилмса явились исследования SIOP.

В протоколе лечения нефробластом у детей используются новые гистологические классификации и стадирование, которые позволяют определить группу риска для каждого

пациента, включенного в исследование. Специальное лечение проводится согласно группам риска и стадии заболевания, что позволяет минимизировать противоопухолевую терапию опухоли Вилмса наряду с увеличением выживаемости, сведением к минимуму остаточной болезни, предупреждением рецидива и прогрессирования заболевания. Такое распределение больных позволяет редуцировать противоопухолевую терапию одним пациентам и интенсифицировать другим, в связи с этим ожидается снижение токсичности и поздних осложнений терапии, не ухудшая при этом прогноз заболевания.

Разработана принципиальная схема терапии и тактика лечения билатеральной нефробластомы и нефробластоматоза у детей.

Немаловажный аспект – выделение группы пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом, оценка чувствительности опухоли к химиопрепаратам, индивидуализация лечения с применением возможной таргетной терапии и высокодозной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гистологическая классификация опухолей почек / Международная гистологическая классификация опухолей.-№25.-ВОЗ.-Женева.-1984.-С.24-25
2. Дурнов Л.А. / в кн. «Злокачественные опухоли у детей раннего возраста». -гл. VIII – Нефробластома // М. Медицина.-1984.-С. 141
3. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.Л. // Детская онкология / М.Медицина.–2002.–С.312
4. Дурнов Л.А., Шароев Т.А., Бойченко Е.И. / гл. Нефробластома в кн.: «Клинические лекции по детской онкологии» под ред.Л.А. Дурнова // Медицинское информационное агенство.-Москва.-2004.-С.-108-13
5. Gross RE. The surgery of Infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders Co., 1953
6. Othersen HB jr, Hebra A, Tagge EP. Nephroblastoma and other renal tumors in Carachi R, Azmy A and Grosfeld JL The surgery of Childhood tumors, Arnold 1999: 107-139
7. Mayfield WR, Wajzman Z. Surgical management of renal cell carcinoma in Bland KI, Karakousis CP, Copeland EM III. Atlas of surgical oncology, WB Sounders 1995, 589-594
8. De Kraker J, Lemerle J, Voute PA et al. Wilms' tumour with pulmonary metastases at diagnosis: the significance of primary chemotherapy. J Clin Oncol 8: 1187-90; 1990
9. Tournade MF, Com-Nougue C, Voute PA et al. Results of the Sixth International Society of Paediatric Oncology Wilms' Tumour Trial and Study: a risk adapted therapeutic approach in Wilms' tumour. J Clin Oncol 11, 1014-1023, 1993

10. Schamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Annals of Surgery*, 229, 2: 292-297, 1999
11. Ritchey ML Coppes MJ. The management of synchronous bilateral Wilms' tumor. *Hematol/Oncol Clin North Am* 9:1303-15, 1995
12. Herrera JM, Gauthier F, Tournade MF et al. Bilateral synchronous Wilms' tumour (WT): is it a good model of conservative surgery for unilateral WT? *Med Pediatr Oncol*, 27, 4: 219, 1996
13. Godzinski J, Tournade MF, Weirich A et al. Prognosis for the bilateral Wilms' tumour patients after non-radical surgery: the SIOP-9 experience. *Med Pediatr Oncol* 31; 4:241, 1998
14. Cozzi DA, Schiavetti A, Morini F, Castello MA, Cozzi F. Nephron sparing surgery for unilateral primary renal tumor in children. *J Pediatr Surg*, 36, 2: 362-365, 2001
15. Hoellwarth ME, Urban C, Linni K, Lackner H. Partial nephrectomy in patients with unilateral Wilms tumor. 3rd International Congress of Paediatric Surgery, Brussels, 6-8.05.1999, abstract book page: 038
16. Guglielmi M, Cecchetto G, Dall'Igna P, Tchaprassian Z, d'Amore ESG, Carli M. Wilms tumor: does tumorectomy leave neoplastic tissue residual? *Med. Pediatr Oncol.* 34; 6: 429-431, 2000
17. ICRU Report 50 and 62. International Committee on Radiation Units and Measurements. ICRU Publications, 7910 Woodmont Avenue, suite 800, Bethesda, Maryland 20814, USA, 1993/1999
18. Kao GD, Whittington R, Coia L. Anatomy of the celiac axis and superior mesenteric artery and its significance in radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*; January 1993, vol. 25:131-34