БОЛАЛАРДА НЕФРОБЛАСТОМАНИ АНИҚЛАШ ВА ДАВОЛАШГА ЯНГИЧА ЁНДАШУВЛАР

Мустафоев Тожидин Қурбонович – т.ф.н.
Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази

Аннотация: *Мақолада нефробластоманинг T_{2-3} N_{0-1} M_0 босқичи аниқланган 45 нафар бемор болаларда ташхислаш ва даволаш натижалари келтирилган. Беморларга стандарт усулдаги текширувлардан ташқари МСКТ-ангиография, цитогенетик ва иммуногистохимия текширувлари ўтказилди. Беморлар 2 гуруҳга бўлиб ўрганилган. Иммуногистохимия текширувида онкопротеин Bcl-2 ва онкоген Р-53 ларнинг экспрессияси юқори бўлганида касаллик жараёнининг кечиши агрессив тарзда бўлиши маълум бўлди. Ушбу ҳолларда полихимиотерапиянинг агрессив дастурлари ўрганилди. Асосий прогностик омилларни ҳисобга олган ҳолда даволаш усулларини қўллаш даволаш натижаларининг яхшиланишига олиб келди.*

Калит сўзлар: *нефробластома, иммуногистохимия текширувлар, морфологик текширувлар, комбинирациялашган ва комплекс даво.*

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НЕФРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ

Мустафаев Тожидин Курбонович – к.м.н.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

Аннотация: *Представлены результаты диагностики и лечения 45 больных детей с нефробластомой T_{2-3} N_{0-1} M_0. Кроме стандартных исследований проведены МСКТ-ангиография, цитогенетические и иммуногистохимические исследования. Больные были разделены на 2 группы. При высокой экспрессии онкопротеина Bcl-2 и онкогена Р-53, определяемых иммуногистохимическим исследованием, течение опухолевого процесса было агрессивным. Соответственно в этих случаях проведены более агрессивные программы полихимиотерапии. Применение методов лечения с учетом основных прогностических факторов значительно улучшило результаты терапии.*

Ключевые слова: *нефробластома, иммуногистохимические исследования, морфологические исследования, комбинированное и комплексное лечение.*

NEW APPROACHES AT DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF NEPHROBLASTOMA IN CHILDREN

Mustafaev Tojiddin Kurbonovich – C.M.Sc.
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Abstract: *There were studied 45 patients with T_{2-3} N_{0-1} M_0 stages and research depend on the results of diagnosis and treatment. Patients examined with CT angiography, cytogenetic and immunohistochemical methods additionally. Patients were divided into 2 groups for comparing. It was revealed that high expression of Bcl-2 oncoprotein and oncogene P-53, determined by immunohistochemical method in the tumor process was aggressive. Respectively, in these cases performed more aggressive routine of chemotherapy. Using of methods of treatment with the main prognostic factors significantly improved the results of the therapy.*

Keywords: *nephroblastoma, immunohistochemical method, morphological method, combined and complex treatment.*

Кириш. Нефробластома (Вильмс ўсмаси) буйракнинг солид хавфли ўсмаси ҳисобланиб, у болалар онкологик касалликлари орасида **8-10%** ни ташкил қилади, яъни, ҳар 10 000 тирик туғилган боланинг 0,4-1 тасида аниқланади [1,2,3]. Кўпгина тадқиқотчиларнинг фикрига

кўра, нефробластома метанефроген мезодермадан ривожланади ва уч таркибли гистологик структурадан (бластем, эпителиал, стромал элементлардан) иборат бўлади [2,4,5]. Бу хасталик 2 ёшдан 5 ёшгача бўлган болаларда кўпроқ учрайди. Ўғил ва қиз болаларда бир хил нисбатда учрайди [2,3].

Ҳозирги вақтда нефробластоманинг келиб чиқиши, ривожланиши, уни аниқлаш усуллари ва айниқса, даволаш борасида турли хил қарашлар ҳамда ёндашувлар мавжуд бўлиб, унга оид кенг қамровли илмий изланишлар олиб борилмоқда. Неоадъювант химиотерапиянинг қўлланилиши натижасида бирламчи ўсма ўлчамларининг кичрайиши, регионар метастазларнинг сўрилиши, радикал хирургик усулда даволашга имкон яратилиши ва беморларда рецидивсиз ва метастазсиз яшовчанлик муддатининг сезиларli даражада узайиши қатор илмий изланишларда ўз тасдиғини топмоқда [3,6,7,8,9,10]. Бундан ташқари замонавий текшириш (цитогенетик, иммуногистохимик ва молекуляр-генетик) усулларининг амалиётга жорий қилиниши ҳам даволашдан олинадиган натижаларнинг кескин яхшиланишига олиб келмоқда. Нефробластоманинг агрессив кечиши, рецидив ва метастазлар кузатилиши ҳолларининг юқорилиги туфайли касалликнинг ҳар бир босқичида адекват даво тадбирларини ўтказиш ва унинг самарадорлигини ҳамда касалликнинг кечиш хусусиятларини баҳолаш, аксари ҳолларда даволашдан олинадиган натижаларнинг етарли даражада эмаслиги учун ҳам ушбу касалликни текшириш ҳамда даволашнинг илғор усулларини ишлаб чиқиш замонавий клиник болалар онкологиясининг долзарб муаммоларидан ҳисобланади.

Тадқиқотнинг мақсади - нефробластоманинг T_{2-3} N_{0-1} M_0 босқичини текшириш ва даволашда янги илғор технологияли усулларни қўллаш орқали даволаш самарадорлигини ошириш.

Материал ва услублар. Тадқиқотда нефробластоманинг T_{2-3} N_{0-1} M_0 босқичи аниқланган 45 та беморларни текшириш ва даволаш натижалари асос қилиб олинди. Беморларнинг ёши 3 ойликдан 6 ёшгача бўлиб, уларнинг ўртача ёши 2,5 ёшни ташкил қилган. Касалликнинг давомийлиги 15 кундан 5 ойгача бўлиб, ўртача 1,5 ойни ташкил қилган. Барча беморларда клиник кўрик, кўкрак қафаси рентгенографияси, қорин бўшлиғи ва қоринпарда орти соҳаси УТТ, экскретор урография, радиоизотоп ренография, компьютер томография, морфологик текширув учун ўсмадан пункцион аспирацион биопсия, цитогенетик, иммуногистохимик (онкопротеин Bcl-2, P-53 ларнинг позитив экспрессияси) текширувлари ўтказилган. Касаллик босқичи халқаро TNM таснифи (SIOP, 2005) асосида баҳоланган.

Беморлар икки гуруҳга бўлиниб ўрганилди: I гуруҳдаги 25 та беморларга дастлаб неоадъювант химиотерапия 2 курсдан 4 курсгача VAC схемаси бўйича (винкристин 0,05 мг/кг дан 1 ва 7 кунлари; доксорубицин 1 мг/кг дан 2 ва 5 кунлари; циклофосфан 12-15 мг/кг дан 1 ва 7 кунлари 3 ҳафталик интервал билан) ўтказилган. Натижада 1 (4%) та беморда ўсманинг тўлиқ сўрилиши, 21 (84%) тасида қисман, яъни, ўсманинг 75% га кичрайиши, 4 (16%) тасида стабилизация ва 1 (4%) тасида ўсманинг прогрессив ўсиши қайд қилинган. Кейинги босқичларда 2 (8%) та беморга буйрак резекцияси, қолган 23 (92,0%) та беморларга эса трансперитонеал нефрэктомия лимфодиссекция билан + адъювант химиотерапия юқоридаги схемада ёки этопозид + карбоплатин схема бўйича 4 курсгача + нур терапияси МУМ-1,8 Гр; СУМ 36 Гр ўтказилган. II гуруҳдаги 20нафар беморларга дастлаб жарроҳлик амалиёти, сўнгра юқоридаги VAC схемаси бўйича (винкристин 0,05 мг/кг дан 1 ва 7 кунлари; доксорубицин 1 мг/кг дан 2 ва 5 кунлари; циклофосфан 12-15 мг/кг дан 1 ва 7 кунлари ёки этопозид + карбоплатин схема бўйича 3 ҳафталик интервал билан) химиотерапия ва нур терапияси (бир марталик нур бериш миқдори - 1,8 Гр, умумий берилган нур миқдори - 36 Гр) ўтказилган.

Иккала гуруҳдаги беморларда ҳам онкопротеин Bcl-2, P-53 нинг позитив экспрессияси юқори бўлганида касалликнинг агрессив тарзда кечганлиги, яъни, метастаз бериши ва қайталаниши ҳолларининг кузатилганлиги аниқланди. Ушбу ҳолларда химиотерапия агрессив схемалар бўйича қўлланилган.

Даволаш жараёни мобайнида ҳаётий муҳим органларни ҳимоя қилиш ва химиотерапиянинг ножўя таъсирларини имкон қадар камайтириш мақсадида махсус даво воситалари билан биргаликда беморларга умумий қувватловчи, витаминлар, иммуностимуляторлар, дезинтоксикацион, гепатотроп, антиэметик, кардиотроп ва зарур бўлганда антибактериал дори воситалари ҳам қўлланилган. Бундан ташқари кимёвий давонинг қон яратиш аъзолари, иммун тизими фаолиятига жиддий таъсир этишини

эътиборга олган ҳолда қоннинг умумий ва биохимик таҳлиллари доимий равишда назорат қилиб борилди ҳамда даволаш жараёнида зарур қўшимча даво чоралари қўлланилди.

Иккала гуруҳдаги беморларда ҳам ўтказилган даво чораларининг самарадорлиги доимий равишда рентгенологик, ультратовуш текшируви (УТТ) ва компьютер томография (КТ) ёки мультиспирал компьютер томография (МСКТ) текширувлари ёрдамида ўрганилиб, баҳолаб борилган.

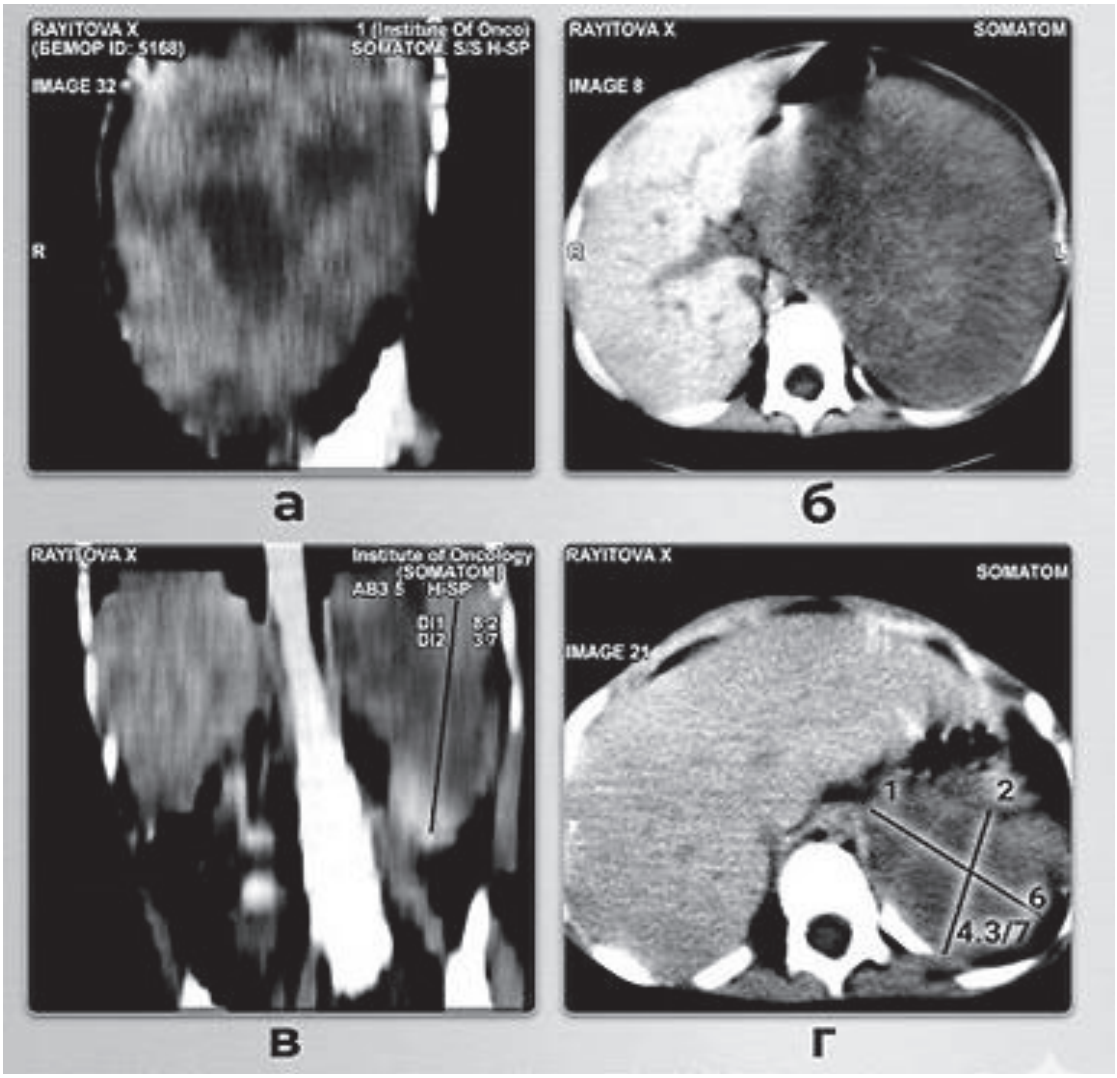
Натижалар. Ўтказилган даво тадбирларидан сўнг беморлар 12 ойдан 40 ойгача бўлган муддатда кузатилганида I гуруҳдаги беморларда ўсманинг қайталаниши 2 (8,0%) ҳолда, узоқ муддатдаги метастазлар 5 (20,0%) ҳолда ва 3 йиллик яшовчанлик 19 (76,0%) ҳолда қайд этилганлиги аниқланди. II гуруҳдаги беморларда ўсманинг қайталаниши 4 (20,0%) ҳолда, узоқ муддатдаги метастазлар 6 (30,0%) ҳолда ва 3 йиллик яшовчанлик 11 (56,0%) ҳолда кузатилганлиги аниқланди.

Ўсманинг ўлчами, атроф тўқималарга тарқалиш даражаси, регионар метастазларнинг аниқланиши каби омиллар асосий прогностик омиллар ҳисобланади. Олинган натижаларнинг таҳлили операция олди ҳолатида, яъни, неоадъювант режимда химиотерапия ўтказилган беморлар гуруҳида ўсманинг қайталаниши, узоқ муддатлардаги метастазларнинг ривожланиши кам учрашини ва яшовчанлик муддатининг юқори бўлишини кўрсатди. Чунки неоадъювант режимда ўтказилган химиотерапиядан сўнг бирламчи ўсманинг ўлчамлари максимал даражада қисқаради, регионар метастазлар сўрилади ва радикал жарроҳлик амалиётини ўтказиш учун имконият яратилади.

Клиник мисол. Бемор Х. - 2006 й.т., ташхис: Чап томонлама нефробластома $\mathbf{T_3\ N_1\ M_0}$. Шикоятлари (онасининг сўзидан): қорни катталашиши, қорин бўшлиғида ҳосила пайпасланиши, иштаҳанинг пастлиги, қоринда кучсиз оғриқ сезилиши ва умумий ҳолсизлик. Анамнези: 2009 йил 22 март ва 3 апрелда беморнинг сийдигида қон аралашмаси аниқланган. Бемор Вилоят болалар шифохонаси урология бўлимида текширувдан (УТТ ва экскретор урография) ўтган. Текширув натижасида унинг чап буйрагида ҳосила борлиги аниқланган ва Қашқадарё вилоят онкология диспансерига (ВОД) юборилган. ВОД да болалар онкологи томонидан кўрикдан ўтган. Замонавий махсус текширувлар комплексини ҳамда малакали даволаш тадбирларини ўтказиш зарурияти ҳисобга олинган ҳолда, бемор РОИМ га юборилган. РОИМ да бемор 08.04.2009 йилдан буён рўйхатда туради. Ўтказилган текширувлар. Кўкрак қафаси рентгеноскопиясида патологик ўзгаришлар аниқланмади. УТТда ички аъзолари томонидан патологик ўзгаришлар аниқланмади. Ўнг буйраги 67х34 мм, КЖС кенгаймаган, чегаралари аник, патологик ўзгаришлар аниқланмади. Чап буйраги 173х111 мм, чегаралари нотекис, хар хил структурали тузилишга эга. Парааортал сохада ўлчамлари 3х2см; 2,5х2см ва 2х2см бўлган катталашган лимфа тугунлари аниқланади. Қоринпарда орти сохасида бошқа гурух лимфа тугунлари катталашмаган. Экскретор урография хулосаси: ўнг буйрак функцияси сақланган. Чап буйрак функцияси аниқланмайди. Хулоса: чап буйрак ўсмаси. Радиоизотоп текширувида 12 минут давомида ўнг буйракнинг секретор фаолияти бузилмаган. Чап буйракда кам миқдорда изотоп аниқланади. КТ текширувида: Ўнг буйракда патологик ўзгаришлар аниқланмади. Чап буйрак проекциясида ўлчамлари 17,0х11,7 см бўлган ҳосила аниқланади (расм а, б). Буйракнинг соғлом тўқимасини ажратиш имкони йўқ. Парааортал сохада 3,5х3,0см ва 22х20 мм ўлчамдаги катталашган лимфа тугунлар конгломерати аниқланади. Ўсмадан пункцион аспирацион биопсия ўтказилди ва цитология хулосаси №3172-73/09: суртмада нефробластомага хос хавфли ўсма хужайралари аниқланди. Комплекс текширувлари натижаларига асосланган ҳолда чап томонлама нефробластома $\mathbf{T_3\ N_1\ M_0}$ ташхиси қўйилди. Сўнгра икки курс неадъювант химиотерапия VAC схемасида (винкристин, доксорубицин, циклофосфан) ўтказилди. Ўтказилган икки курс НХТ дан сўнг ўсманинг ўлчамлари 70% гача қисқарди (расм в, г).

Беморга 29.05.2009 йилда “Чап томонлама трансперитониал нефрэктомия, лимфодиссекция” жарроҳлик амалиёти бажарилди. Жароҳат бирламчи битди. Операциядан кейинги гистологик текшируви хулосаси: “Вильмс ўсмаси, III-даражали патоморфоз, лимфа тугунларга метастаз, III-даражали патоморфоз”.

Операциядан кейинги даврда беморга локал нур терапияси – 36 Гр ва VI курс химиотерапия (4 курс VAC ва 2 курс этопозид + карбоплатин схемасида) ўтказилди. Айни вақтда беморда касаллик рецидиви ва метастази кузатилмаган, бемор доимий назоратда



1-расм. КТ текшируви:
а, б – *бемор РОИМга келган вақтидаги КТ-текшируви: ўлчамлари 170х117 мм, в, г – *беморга 2 курс неадъювант кимёвий даво ўтказилгач ўсманинг ўлчами 5,2х4,0 см га тенг бўлди.

Хулоса. Олинган натижаларнинг таҳлили касалликнинг босқичи, ўсманинг тарқалиш даражаси, асосий прогностик омилларни ҳисобга олган ҳолда замонавий (цитогенетик ва иммуногистохимик) текширув усулларини қўллаш нефробластома билан хасталанган беморларни даволаш натижаларини кескин даражада яхшилашини, касалликнинг рецидивсиз ва метастазсиз яшовчанлик муддатини узайтиришини кўрсатди.

АДАБИЁТЛАР

1. Козлова В.М., Шароев Т.А., Соколова И.Н., Шевцова М.В., Кириченко О.П., Гарькавцева Р.Ф. Генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм билатеральной нефробластомы (опухоль Вильмса). Детская онкология. 2008; 2: 13-19.

2. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М., 2011: 508-518.

3. Lanzkowsky Ph. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Academic Press is an imprint of Elsevier. 2010: 1058p.

4. Дурнов Л.А. Руководство по детской онкологии. М., 2003: 338-361.

5. Шароев Т.А., Шевцова М.В., Казанцев А.П. Одномоментные операции (на обеих почках) при билатеральной нефробластоме у детей. Матер. V съезда детских онкологов России с международным участием. М., 2012: 172.

6. Алиев М. Детская онкология. Национальное руководство. 2012: 555-570.

7. Гальперин Э.К., Констайн Л.С., Тарбел Н.Дж., Кан Л.Е. Лучевая терапия в детской онкологии. Перев. с англ. М.: Медицина. 1999: 450-488.

8. Козлова В.М., Шароев Т.А., Шевцова М.В. и соавт. Сочетание билатеральной нефробластомы у детей с генетическими синдромами. Матер. 4 съезда детских онкологов России с международным участием. М., 2008: 104.

9. Козлова В.М., Шароев Т.А., Шевцова М.В., Кириченко О.П., Гарькавцева Р.Ф. Частота и спектр генетических синдромов при билатеральной нефробластоме. Матер. 4 съезда детских онкологов России с международным участием. М., 2008: 104.

10. Сухарев А.В., Кошечкина Н.А., Поляков В.Г., Бойченко Е.И., Панферова Т.Р. Возможности УЗВТ и УЗДГ в предоперационной диагностике опухолевого тромбоза почечных и нижней полой вены у детей с нефробластомой. Матер. 4 съезда детских онкологов России с международным участием. М., 2008: 153.