

С. А. Кулева

**ВОПРОСЫ, НА КОТОРЫЕ
ЛУЧШЕ ЗНАТЬ ОТВЕТЫ**

Санкт-Петербург
2016

Кулева С. А.

Вопросы, на которые лучше знать ответы. —

Санкт-Петербург: Свое издательство, 2016. — 24 с.

Человек страшится только того, чего не знает,
знанием побеждается всякий страх.

В. Белинский

В чем отличие «детских» опухолей от «взрослых»?

Детская онкология — наука, изучающая опухоли у детей. Это сравнительно молодая дисциплина. Выделение ее в 60-е годы в самостоятельный раздел не случайно, поскольку многие злокачественные новообразования встречаются только в детском возрасте. Кроме того, морфологические характеристики, клиническая симптоматика и реакция на специфическую лекарственную терапию «детских» опухолей сильно отличаются от злокачественных опухолей у взрослых.

У детей, помимо злокачественных новообразований, подобным взрослым (лимфомы, саркома Юинга, остеогенная саркома и т.д.), можно выделить варианты дизонтогенетических новообразований и опухолей, возникающих из камбиальных (позднелат. *ambium* — обмен, смена) клеток

(клеток-предшественников или стволовых клеток). Дизонтогенетические опухоли развиваются из эмбриональных недифференцированных клеток. Условно можно выделить и группу новообразований из эмбриональных камбиальных клеток, сохранившихся при рождении и остающихся до определенного возраста в центральной нервной системе, в симпатических ганглиях и надпочечниках. Такие опухоли имеют высокую вероятность для роста (ретинобластомы, нейрогенные опухоли, медуллобластомы).

Одной из особенностей новообразований у детей является преобладание опухолей мезенхимальной природы (сарком) над эпителиальными новообразованиями (карциномами или раками), что определяет большую чувствительность «детских» опухолей к лекарственному лечению. Течение опухолевого процесса у детей также отличается своеобразием. При нефробластомах и гепатобластомах характер роста новообразования длительное время остается экспансивным, т. е. опухоль растет, раздвигая окружающие ткани, с формированием псевдокапсулы, в то время как у взрослых клетки опухоли

чаще всего врастают в окружающие ткани, разрушая их. При неходжкинских лимфомах у детей очень быстро возникает генерализация патологического процесса с поражением лимфатических узлов и нелимфатических органов и тканей. У взрослых неходжкинские лимфомы характеризуются индолентным (длительным, бессимптомным) течением. Уникальными особенностями нейробластом являются способность их к реверсии, т.е. созреванию (спонтанному или под действием химио- и/или лучевой терапии) в доброкачественные варианты (ганглионеврому), и способность к регрессии, т.е. полному исчезновению злокачественного процесса без какого-либо лечения (чаще у детей до 1 года).

Некоторые злокачественные новообразования (например, ретинобластомы, опухоль Вильмса) являются наследственно-обусловленными, развивающимися вследствие мутации в генах и передающимися через зародышевые клетки по наследству от родителей. В таких семьях повышен риск развития злокачественного заболевания, и нередко четко прослеживаются случаи опухоли в поколениях.

В каких ситуациях можно заподозрить у ребенка злокачественную опухоль?

Чаще всего течение злокачественных процессов имеет бессимптомную или стертую картину, такие опухоли обнаруживаются случайно при инструментальном исследовании, проводимом при сопутствующей патологии или профилактическом осмотре. В некоторых случаях опухолевый процесс может симулировать острое респираторное заболевание (бронхит, бронхиальную астму и пневмонию) или острую хирургическую патологию (острый аппендицит, инвагинацию).

Как и при других заболеваниях, при злокачественных поражениях целесообразно выделять общие и местные симптомы. Общие симптомы связаны с метаболизмом опухолевой ткани и влиянием продуктов жизнедеятельности новообразования на организм ребенка. К ним относятся повышение температуры тела, потливость, потеря веса.

Некоторые группы опухолей являются гормонально-активными, секреторирующими адренэргические вещества — катехоламины и вазоинтести-

нальные полипептиды, с которыми связаны появляющиеся у детей профузные поносы, вздутие и боли в животе, парез кишечника, потливость, бледность, гипертермия — синдром Вернера-Моррисона (нейрогенные опухоли), или продуцирующими в избыточном количестве половые гормоны, следствием чего являются преобладание в клинической картине нарушений менструального цикла у подростков и развитие соматических и психических признаков, присущих женскому полу, у мальчиков и появление мужских черт у девочек.

К общим симптомам можно отнести наличие опухолевого образования. При отсутствии онкологической настороженности у участковых педиатров и родителей новообразование может достичь огромных размеров, вследствие чего присоединяется более угрожающая симптоматика в виде сдавления жизненно важных органов, компрессии крупных сосудов и прорастания в спинномозговой канал со смещением вещества спинного мозга.

***Какие основные симптомы
и симптомокомплексы могут быть
при злокачественных опухолях у детей?***

Клиническая картина злокачественных новообразований у детей может складываться из следующих симптомокомплексов:

- 1) синдрома патологического новообразования — наличие опухолевого новообразования (например, в животе);
- 2) синдрома увеличенных лимфатических узлов при поражении лимфоидной ткани системным процессом или их метастатическом вовлечении (шейных, подмышечных, паховых и т. д.);
- 3) дыхательного синдрома при сдавлении и/или смещении трахеи и бронхов с присущими ему сухим, навязчивым кашлем, появлением симптомов дыхательной недостаточности: одышки смешанного характера (на вдохе и/или выдохе), выраженным втяжением межреберных промежутков грудной клетки и уступчивых мест брюшной стенки, свистящим дыханием, изменением концентрации газов крови;

4) сосудистого синдрома, для которого характерны одутловатость лица и отек мягких тканей верхней половины туловища, расширение подкожных вен шеи и грудной клетки, учащение сердцебиения (тахикардия), синюшность кожи (цианоз);

5) кардиального (или сердечного) синдрома, сопровождающегося появлением болей стенокардитического характера, ЭКГ-признаков нарушения питания различных отделов миокарда;

6) «синдром пищевода» возникает при его сдавлении, прорастании или вовлечении в процесс блуждающих нервов и сопровождается нарушением глотания различной степени выраженности;

7) костно-деструктивный синдром рентгенологически проявляется узурированием («изъеденностью») ребер и позвонков, асимметрией и деформацией грудной клетки, вторичной атрофией костей от сдавления;

8) неврологический синдром складывается из церебральных и спинальных симптомов (головные боли, межреберные невралгии и не-

вриты, парезы и параличи, нарушение функции тазовых органов — недержание мочи и кала); вегетативных симптомов, проявляющихся расстройствами желудочно-кишечного тракта, усилением потоотделения, нарушением дермографизма, опсомиоклонусом или симптомом «танцующих глаз».

Какие методы диагностики используются в практике детского онколога?

Несмотря на широкий спектр современных методов диагностики, установление злокачественной природы процесса сопряжено со значительными трудностями.

Для уточнения локализации опухоли, распространения опухолевого процесса, выявления поражения различных органов и определения клинической стадии заболевания применяются комплексные методы исследования.

В анализах периферической крови у больных злокачественными опухолями в начальных стадиях изменений не наблюдается. Лишь в запущенных случаях появляется анемия, ускорение скорости оседания эритроцитов, а при нейробластомах и неходжкинских лимфомах с поражением костного мозга — тромбоцитопения, увеличение числа лейкоцитов, гранулоцитов, появление бластных клеток.

Одним из главных этапов в диагностике является рентгенологическое исследование, при этом рентгенологические признаки совместно с клини-

ческими проявлениями дают возможность судить о характере опухоли в 80% случаев.

Компьютерная томография является более информативным методом и позволяет установить топический диагноз, не прибегая к инвазивным методам диагностики. Не без основания компьютерная томография считается методом выбора для подтверждения диагноза опухоли, имея определенные преимущества перед обычными рентгенологическими исследованиями. Компьютерная томография позволяет уточнить локализацию новообразования, а также взаимоотношение опухоли с окружающими структурами, облегчает прицельную пункцию патологической ткани.

Неизменной остается роль УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, увеличенных лимфатических узлов и мягкотканых новообразований.

Все большее значение для суждения о распространенности злокачественного процесса приобретают изотопные методы исследования (остео-, лимфо-, миело-, лиено- и гепатосцинтиграфия).

Новые перспективы связаны с позитронно-эмиссионной томографией, особенно в диагностике и лечении больных злокачественными лимфомами, позволяющей получить информацию о метаболических изменениях в опухоли. Она дает возможность диагностировать опухоль на ранних стадиях, когда функциональные изменения предшествуют возникновению анатомических нарушений, выявляемых традиционными методами.

Существующие методы лучевой диагностики, включая компьютерную томографию, МР-томографию, ультразвуковое и радиоизотопное исследование, позволяют получить важные сведения о локализации, форме, структуре, величине, степени распространения поражения, его взаимоотношениях с окружающими тканями. Эти сведения обычно составляют основу клинического диагноза. Однако он нередко носит общий характер и включает в себя группу заболеваний, при которых лечебная тактика оказывается совершенно различной, поэтому началу лечения новообразований должна предшествовать морфологическая верификация диагноза. Перед началом лечебной про-

граммы обязательно проводится биопсия (пункционная и инцизионная) одной из первичных зон с последующим цитологическим и гистологическим (и нередко иммуногистохимическим) исследованиями и определением морфологического варианта опухоли. При поражении только внутригрудных или только абдоминальных лимфатических узлов верификация диагноза проводится после видеоторакоскопической или лапароскопической биопсии.

Каков в целом уровень излечения детей от злокачественных новообразований в нашей стране? Отличаются ли данные по России и европейским странам?

Включение в программы терапии комплексных методов приблизило наши показатели выживаемости к общеевропейским. Еще вчера считавшиеся фатальными злокачественные опухоли у детей сегодня излечиваются с использованием современных программ с мультидисциплинарным подходом к терапии. Их успешное применение позволяет достичь желанной цели более чем в 80% случаев. Риск смертности от онкопатологии с включением этих подходов и внедрением новых каждый год падает на 4-6%. Наилучших результатов удалось достичь при лечении лимфомы Ходжкина, опухоли Вильмса, неходжкинских лимфом, общая выживаемость при которых превышает 80-85%. Вероятность излечения больных с острыми лимфобластными лейкозами колеблется от 60-65% до 85-95%, что также сопоставимо с мировыми тенденциями.

Пятилетняя выживаемость онкобольных детей, проходивших лечение в 1990-х гг. прошлого века в Санкт-Петербурге, составила 60,9%, в начале 2000-х гг. отмечено повышение выживаемости до 69,3% с приближением к общеевропейским цифрам (71,8%). Улучшение показателей выживаемости, в первую очередь, следует объяснять успехами в терапии наиболее распространенных локализаций — лейкозов и опухолей головного и спинного мозга. Благодаря интенсификации лечения удалось значительно улучшить результаты лечения детей с острым лимфобластным лейкозом: выживаемость с 10-15% в 1970-80-е гг. достигла 80%. Традиционно хорошие результаты наблюдались при лимфоме Ходжкина и опухолях почки. По данным авторов из НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова и ГКБ №31, для детей, проходивших лечение от лимфомы Ходжкина в 2002-2006 гг., 5-летняя общая выживаемость составила 94 % при бессобытийной выживаемости 87 %. Использование европейского протокола для лечения опухоли Вильмса у детей (SIOP 93-01, руководитель — проф. Н. Граф) повысило выживаемость детей с односторонней

опухолью до 94,4% при общей выживаемости более 80%. Несомненно, на улучшение показателей общей выживаемости детской популяции повлияло и внедрение в практику онкологических отделений протоколов группы ВФМ (Berlin-Frankfurt-Munster, руководитель — проф. А.Райтер) для лечения неходжкинских лимфом, благодаря чему цифры 5-летней бессобытийной выживаемости увеличились с 30 до 81%.

Следует отметить, что результаты лечения варьируют не только в зависимости от вида злокачественного заболевания и интенсивности терапии, но и от демографических характеристик пациентов (возраст, пол, этническая принадлежность), социально-экономических условий страны проживания и, естественно, от факторов, характеризующих опухолевый процесс (морфологическое строение, локализация, распространенность заболевания на момент диагностики).

Что определяет выбор тактики лечения онкологического заболевания?

Выбор лечебной тактики определяется характером новообразования, стадией процесса. Злокачественные опухоли у детей являются высоко химиочувствительными. При некоторых новообразованиях возможно полное излечение только консервативным путем, не прибегая к хирургическому вмешательству (лимфомы). Кроме того, в настоящее время при всех злокачественных опухолях больших размеров и наличии регионарных и генерализованных форм патологического процесса комплексное лечение принято начинать с лекарственной терапии. Улучшение результатов достигнуто благодаря включению в схемы полихимиотерапии противоопухолевых антибиотиков, препаратов платины, производных эпиподофиллотоксина, а также с введением неоадьювантного режима лекарственной терапии, используемой как для уменьшения объема опухолевой массы и достижения так называемых «операбельных размеров опухоли», так и для избавления ребенка от субклинических метастазов. В последние

годы для повышения результатов лечения предложены высокодозные режимы полихимиотерапии с пересадкой костного мозга и/или периферических стволовых клеток.

Оперативное пособие является важной составной частью лечения пациентов с различными новообразованиями, поскольку при некоторых видах опухолей консервативная терапия не дает шансов на полное излечение (опухоль Вильмса, остеогенная саркома и др.). Операция может иметь органосохраняющий или калечащий характер. В настоящее время отдается предпочтение органосохраняющим операциям.

Применение облучения дополнительно к проведенной полихимиотерапии у больных существенно повышает надежность терапии в целом. Однако возможности ее проведения ограничиваются толерантностью окружающих органов и тканей, непосредственно попадающих в рабочий пучок ионизирующего облучения. Облучение назначается только после полихимиотерапии, обеспечившей непосредственный эффект в виде полной или частичной клинической ремиссии. Кроме того,

радиотерапия должна предусматривать облучение всех очагов поражения в лимфатической системе и в органах (за исключением случаев тотального поражения костного мозга и печени).

Что в наибольшей степени мешает хорошим показателям излечения?

Отсутствие онкологической настороженности у родителей и участковых педиатров — главный враг успешного лечения. Порой 65-70% пациентов, поступивших в стационар, имеют запущенную форму опухоли, что снижает эффективность терапии. Восполнить пробел помогает популяризация информации о злокачественных опухолях у детей среди населения. Ежегодно проводятся мероприятия, нацеленные на усиление работы первичного звена медицинской помощи по раннему выявлению рака, и организация профилактической работы среди населения — семинары, конференции, лекции для врачей-педиатров. Активная диспансеризация ребенка в декретированные сроки (1, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 мес.) позволяет вовремя обнаружить ту или иную патологию, в частности, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства дает полную информацию об анатомическом состоянии почек, печени, селезенки, забрюшинных лимфатических узлов. Под диспансерным наблю-

дением находятся дети младшего возраста, родившиеся в семьях, где имеются больные с «детскими» опухолями, пороками развития и наследственными раковыми синдромами.

*С. А. Кулева, доктор медицинских наук,
заведующая отделением химиотерапии
и комбинированного лечения злокачественных
опухолей у детей ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ.*

С. А. Кулева

ВОПРОСЫ, НА КОТОРЫЕ
ЛУЧШЕ ЗНАТЬ ОТВЕТЫ

Издано при поддержке СПб БФ «СВЕТ»

ООО «Свое издательство»

199004, Санкт-Петербург,

ул. Репина, 41

isvoe.ru

editor@isvoe.ru

(812) 900-21-45

Заказ №1744-1

Подписан в печать 01.09.2016

Тираж 1000 экз.

Печать офсетная

