525. Лечение билатеральной опухоли Вильмса

О.В. Белоконь, Г.И. Климнюк, В.Н. Нечваль
Национальный институт рака, Киев

Больные с билатеральной опухолью Вильмса до недавнего времени имели чрезвычайно плохой прогноз, однако в настоящее время эти пациенты не считаются безнадежными. Больные с этой патологией требуют индивидуального подхода. Ключевым моментом в определении тактики лечения является точность определения степени поражения обеих почек. В детском отделении Национального института рака была проведена работа по изучению мирового опыта по данной проблеме, проанализированы результаты лечения в нашем отделении.

За период с 1996 по 2011 г. в детском отделении Национального института рака находились под наблюдением и получали лечение 24 пациента с билатеральной опухолью Вильмса, что составляет 8,4% всех больных с нефробластомой. Распределение по полу: 15 мальчиков и 9 девочек (соотношение 1,7:1). Возраст пациентов от 10 мес до 5 лет. У 1 пациента диагностирована метахронная опухоль, еще у 1 — опухоль в подковообразной почке. Стадирование заболевания проводили согласно международной классификации. В настоящей работе с целью анализа все больные разделены на 2 группы. В I группу включили 11 детей с билатеральной нефробластомой, наблюдавшихся и получивших лечение в условиях отделения детской онкологии Национального института рака в 1996–2001 гг. Во II группу — 13 детей, получивших лечение с августа 2001 по март 2011 г. Эффективность терапии и результаты лечения оценивали по безрецидивной выживаемости (БРВ) пациентов. Группа I: выживаемость 0%. Группа II: до настоящего времени живы 6 пациентов (46,6%). Сроки наблюдения 1–4 года. Один пациент умер в поздний послеоперационный период от осложнений почечной недостаточности, развившейся на фоне стриктуры мочеточника единственной резецированной почки, без признаков прогрессирования основного заболевания.

Несмотря на успехи, достигнутые при лечении монолатеральной нефробластомы, двустороннее поражение почек опухолью Вильмса вызывает целый ряд трудностей у детских онкологов на этапах диагностики, особенно при выборе стратегии и тактики противоопухолевой терапии.

За последнее десятилетие в отделении детской онкологии Национального института рака существенно улучшились показатели лечения больных с билатеральной нефробластомой. Это обусловлено введением в практику современных схем терапии. Выживаемость детей больных БН составила 46,6%.

526. Пухлиноподібні ураження кісток у дітей та підлітків: патологія та клініко-морфологічна диференційна діагностика

В.В. Григоровський
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

Пухлиноподібні ураження кісток у практиці дитячих ортопедів та онкологів відмічають майже з такою ж частотою, як і справжні доброякісні та злоякісні пухлини кісток. Проте їх диференційна діагностика клініко-візуалізаційними методами буває доволі складною та в більшості випадків передбачає виконання біопсійно-гістологічного дослідження [Dorfman et Czerniak, 1998]. Мета повідомлення — на основі власних досліджень 774 резектатів пухлиноподібних уражень кісток (ППУ) викласти сучасні погляди на їх патогенез та диференційну гістологічну діагностику.

Аневризмальна кіста кістки (АКК) — доброякісне кістозне ураження, що складається з комірок, заповнених кров'ю, поділених сполучнотканинними септами, побудованими з фібробластів, гігантських клітин остеокластичного типу та реактивної незрілої кісткової тканини. АКК може виникати як первинне ураження, або ускладнювати перебіг інших доброякісних та злоякісних пухлин кісток, які піддаються геморагічно-кістозним змінам — вторинна геморагічна кіста кістки. Проста кіста кістки (ПКК) — інтрамедулярна, звичайно — однокамерна кіста, що заповнена серозною або серозно-геморагічною рідиною, — може бути наслідком порушення венозного відтоку крові з кістки та викликаних ними хронічних осередкових резорбтивних, дистрофічних та продуктивно-запальних процесів у кістковій тканині.

Фіброзна дисплазія (ФД) — доброякісне медулярне або кортикальне фіброзно-кісткове ураження, яке може втягувати одну або кілька кісток. Поступовий ріст патологічної тканини осередку ФД призводить до кістоутворення, патологічних переломів, рецидивів після неповного видалення, дуже рідко — малігнізації у напрямку фібросаркоми або остеосаркоми. Гістіоцитоз із клітин Лангерганса (ГКЛ, еозинофільна гранульома кістки) — неопластична проліферація клітин Лангерганса. Переважна більшість випадків ГКЛ — це моноосальні проліферації, хоча у дітей раннього віку трапляються олігоосальні та поліосальні варіанти.

Метафізарний фіброзний дефект (МФД) — веретеноклітинна проліферація, яка уражує кортекс, або кортекс та медулярну порожнину в метафізах довгих кісток у дітей та має тенденцію до спонтанного зникнення [Unni et al., 2005].

527. Результати досліджень молекулярно-генетичних факторів прогнозу перебігу альвеолярної РМС у дітей

І.Ю. Карачарова, Г.І. Климнюк, Н.М. Храновська, Н.В. Іонкіна, Н.М. Свергун
Національний інститут раку, Київ

Експресія химерних генів *PAX3/7-FKHR* в пухлині характерна для рабдоміосарком (РМС) альвеолярного субтипу, які характеризуються несприятливим перебігом та корелює з ефективністю лікування. Визначити молекулярно-генетичні характеристики прогностично несприятливих форм РМС у дітей на підставі визначення химерних генів *PAX3/7-FKHR* в клітинах пухлин.

За період, що аналізувався (2007–2010 рр.) було обстежено 48 дітей з альвеолярною рабдоміосаркомою. Для визначення химерних генів *PAX3/7-FKHR* в пухлині та КМ проводили ампліфікацію специфічної ділянки гена *in vitro* методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів в режимі реального часу на приладі 7300 Real-Time PCR Systems фірми «Applied Biosystems».

Пацієнти були розподілені на 3 групи: 62% хворих, у яких не виявляли химерний ген, у 23% визначили *PAX3-FKHR*, у 15% — *PAX7-FKHR*. На підставі отриманих даних ми маємо можливість оцінити виживаність вищенаведених хворих за 24 міс. З *PAX3-FKHR* виживаність становить 9%, при наявності *PAX 7-FKHR* — 26%, виживаність обстежених хворих, у яких молекулярно-генетичні маркери не були виявлені, — 57%. Медіана виживаності в групі хворих, у яких була визначена експресія *PAX3-FKHR*, — 15,5, *PAX7-FKHR* — 19. При дослідженні кісткового мозку (КМ) пацієнтів із РМС ми провели порівняльний аналіз інформативності різних методів досліджень. За даними гістологічного дослідження КМ виявлено метастази лише у 3 з 10 хворих. При цитохімічному — у 3 пацієнтів. Ще в 3 випадках були виявлені поодинокі атипові клітини без ідентифікації останніх. При ПЛР-дослідженні наявність химерних транскриптів, що вважається доказом наявності пухлинних клітин в КМ, була визначена у 10 хворих. В 2 випадках висновки всіх 3 методів дослідження співпали. Таким чином, у 5 з 10 хворих мікрометастази в КМ було виявлено тільки завдяки застосуванню молекулярно-генетичних методів досліджень. Слід зазначити, що у 3 із обстежених пацієнтів після проведення курсу хіміотерапії мікрометастазів у КМ виявлено не було.

Виживаність в групах хворих з експресуючими химерними генами *PAX3/7-FKHR* значно гірша, ніж у пацієнтів, у яких ці маркери не були виявлені. Використання ПЛР-діагностики при визначенні молекулярно-генетичних маркерів може покращити ефективність виявлення мікрометастазів в КМ.

528. Хірургічне лікування сарком м'яких тканин у дітей

Г.І. Климнюк, О.Й. Іжовський, О.В. Шайда, С.В. Павлик, О.В. Белоконь, М.О. Стежка, Т.О. Лузан
Національний інститут раку, Київ

Саркоми м'яких тканин у дітей (СМТ) — група гетерогенних злоякісних новоутворень, поєднаних спільним мезодермальним походженням. Захворюванність серед дітей СМТ досягає до 15%, що займає 4-те місце серед онкопатології даної вікової групи. За період 2000–2010 рр. у науково-дослідному відділенні дитячої онкології Національного інституту раку отримували комплексне лікування 128 дітей віком до 18 років із СМТ. Залежно від гістологічного типу СМТ, рабдоміосаркоми виявлені у 72 (56%) хворих, це переважно пацієнти віком до 10 років; нерабдоїдні пухлини дорослого типу (НРМСДТ) виявлені у 52 (41%) хворих, переважна більшість з яких діти віком старше 10 років. Більшість пацієнтів — із синовіальною РМС 40 (55,5%), відповідно 32 (44,5%) з емброіональною РМС; при НРМСДТ більшість пацієнтів становили хворі зі синовіальною Sa — 22 (42,3%), 19 (36,5%) — з ангіо Sa.

Майже 50% уражень первинної пухлини припадає на кінцівки (дві третини з яких локалізовано на нижніх кінцівках). Первинні R0 резекції (окрім операції відкритої біопсії) виконано у 82 пацієнтів (в більшості випадків видалена пухлина єдиним м'язово-фасціальним блоком, із виконанням лімфодисекції); R1 резекції у 44 хворих; R2 резекції у 2 дітей. Виконано 35 повторних операцій 16 пацієнтам.

Найменшу кількість рецидивів та найдовший безрецидивний період відмічали у хворих, яким було проведено первинні R0 резекції (рецидив пухлини виник у 3 (2%) пацієнтів). Неприпустимим є виконання операцій резекції пухлини типу R2 (рецидив пухлини виник у 2 пацієнтів (100%)).

Важливим при плануванні радикальної операції є проведення комплексу необхідних променевих методів діагностики: допплер-УЗД, спіральна КТ, МРТ, при необхідності — проведення РЕТ—КТ. І надалі залишається необхідність розробки нових та удосконалення вже існуючих методів хірургічних операцій для досягнення адекватного етапу локального контролю та покращення результатів комплексного лікування дітей із СМТ.

529. Аналіз результатів лікування саркоми Юїнга високого ризику

Г.І. Климнюк, Т.О. Лузан, С.В. Павлик, О.В. Шайда
Національний інститут раку, Київ

Найактуальнішим з напрямків розвитку дитячої онкології є вдосконалення терапії саркоми Юїнга (СЮ). Для неоад'ювантної поліхіміотерапії (НА ПХТ) використовують комбінації цитостатиків — іфосфамід, етопозид, доксорубіцин, дактиноміцин, вінкристин. На етапі консолідації для СЮ високого ризику проводиться мегадозова терапія з трансплантацією СКПК або кісткового мозку. Проаналізували результати лікування пацієнтів з СЮ високого ризику, що отримували терапію у відділенні Національного інституту раку .

Досліджено результати лікування 33 пацієнтів, що отримували лікування у 2004–2010 рр. за схемою «Euro-EWING-99» та на основі терапевтичної програми італо-скандинавської групи ISG-SSG IV.

Проаналізовано клінічний перебіг захворювання та результати лікування 18 хворих віком 5–24 роки з СЮ та ПНЕП у період 2004–2010 рр. за стандартизованою програмою «Euro-EWING-99» (група порівняння). Рефрактерні форми становили 77,8% спостережень. В основну групу включено 15 хворих віком 6–20 років, які лікувалися у 2008–2010 рр. за клінічним протоколом ISG-SSG IV. Патоморфоз III–IV ступеня у дітей основної групи становив 85,6% та у групі спостереження — 64,3%. Повну або дуже добру часткову відповідь відмічають у 60% пацієнтів основної групи, в групі порівняння становить 36,8%. 11 хворим проведена високодозова хіміотерапія з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові. Ремісію відмічають у 63,6% з них, із строками спостереження від 1 міс до 4 років. Троє померли від прогресування хвороби. 1 хворий помер від токсичних ускладнень. Довгострокову ремісію відмічають у 27,8% хворих групи порівняння зі строками спостереження від 12 до 90 міс.

Клінічний протокол на основі терапевтичної програми італо-скандинавської групи продемонстрував задовільний безпосередній результат лікування

530. Результати лікування рефрактерних нейробластом у дітей.

Г.І. Климнюк, О.В. Ніколаєва, С.В. Павлик, О.В. Шайда, О.В. Білоконь, М.О. Стежка, Т.О. Лузан, О.О. Ожиганов, О.Й. Іжовський
Національний інститут раку, Київ

В дане дослідження включено 42 хворих з прогностично несприятливими формами нейробластоми. Проведено розподіл пацієнтів на основну групу дослідження (21 дитина) та групу контролю (21 хворий) залежно від режиму хіміотерапії другої лінії, який використовували з метою подолання рефрактерності. Всі діти основної і контрольної групи в якості терапії першої лінії отримували протокольне лікування за сучасними програмами («CCG 3891», «NB-90», «NB-97», «NB-2004», «HR-NBL-1/ESIOP») із використанням цитостатиків в середньовисоких дозах (вінкристин, іфосфамід, циклофосфамід, доксорубіцин, дакарбазин, препарати платини). Відмінність цих програм лікування полягає у режимах введення хіміопрепаратів та їх комбінаціях.

Для досягнення ремісії у пацієнтів основної групи в якості терапії другої лінії було розроблено режим TDV. Застосування режиму хіміотерапії другої лінії TDV в основній групі показало наступні результати. Позитивну відповідь на лікування за запропонованою схемою відмічали у 16 з 21 пацієнта (84,2%), повну ремісію — 42,1%, стабілізацію процесу — 42,1%, у 3 — підтверджено прогресування хвороби, у 2 хворих оцінити відповідь неможливо, оскільки лікування тільки розпочато. Загальна 3-річна виживаність хворих становить 38%.

Для досягнення ремісії у пацієнтів групи контролю застосовували режими за протоколом «NB-2004» у 5 дітей, «HR-NBL-1/ESIOP» — у 12 хворих, режими на основі карбоплатини та етопозиду отримували 4 пацієнти. Ефективність вказаних режимів (стабілізація, ремісія) була підтверджена у 12 пацієнтів (57%). Повна ремісія була досягнута у 5 пацієнтів (23,8%). Загальна 3-річна виживаність хворих групи контролю становить 33,3%, 5-річна — 19%.

Розроблені схеми хіміотерапії з використанням топотекану у комбінації з доксорубіцином та вінкристином виявили високу ефективність при лікуванні дітей з рефрактерними формами нейробластоми. Повна ремісія та стабілізація процесу досягнуті у 84,2%. Загальна 3-річна виживаність хворих становить 38%.

531. Високодозова хіміотерапія в комплексному лікуванні дітей із злоякісними солідними новоутвореннями

Г.І. Климнюк, С.В. Павлик, О.В. Шайда, Т.О. Лузан, О.В. Білоконь, М.О. Стежка, Н.Г. Пілішенко
Національний інститут раку, Київ

Застосування підтримки кровотворення аутологічними ГСК у дітей уже стало стандартом в багатьох лікувальних програмах. Завдяки застосуванню ВХТ з підтримкою аутологічними ГСК відсоток виліковування при злоякісних пухлинах у дітей групи високого ризику значно збільшився і становить при герміногенних пухлинах — 58–85%, нефробластомі — 50–60%, нейробластомі 4-ї стадії — 40%, саркомі Юїнга — 40–50%. Доведеним стандартом застосування високодозової хіміотерапії з трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові (СКПК) першої лінії є лікування нейробластоми високого ризику, саркоми Юїнга високого ризику, метастатичної форми медулобластоми/ПНЕП головного мозку у дітей віком до 4 років. У 2004–20011 рр. у відділенні

дитячої онкології Національного інституту раку проведено 39 курсів високодозової хіміотерапії з трансплантацією СКПК у 39 пацієнтів із солідними злоякісними новоутвореннями. Серед них 25 пацієнтів з нейробластомою високого ризику, 10 — із саркомою Юінга, 3 — пухлиною Вільмса, 1 — із метастатичною формою тератобластоми. Вік пацієнтів становив від 18 міс до 19 років (медіана — 5,5 року), середня маса тіла 35,4 кг (9–102 кг). Дану методику застосовували для консолідації досягнутої ремісії у пацієнтів, що показали хорошу відповідь на індукційний курс хіміотерапії (повна ремісія чи дуже добра часткова відповідь).

24 пацієнти із 39 (61,5%), що отримували високодозову хіміотерапію в даний час живі. У 20 із них відзначають повну ремісію (51,3%), а 4 — продовжують лікування рецидиву. 2 пацієнти (5%) померли у ранні терміни після трансплантації від інфекційних ускладнень у період мієлоаплазії. Із 25 пацієнтів, що отримували лікування нейробластоми із застосуванням високодозової хіміотерапії, живі 17 (68%). Повну ремісію виявляють у 13 пацієнтів (52%), а 4 пацієнти (16%) продовжують лікування з приводу рецидиву захворювання. Із 10 пацієнтів з саркомою Юінга високого ризику після трансплантації живі 4 (40%). Із 3 пацієнтів з нейробластомою, що отримували для консолідації досягнутої ремісії високодозову поліхіміотерапію, живі 2 (66,7%). Єдиний пацієнт з тератобластомою живий 2,5 року після трансплантації. Тривалість спостереження становить 1–72 міс.

Введення стандартів лікування високодозовою хіміотерапією з трансплантацією СКПК в першу лінію терапії при лікуванні нейробластоми та саркоми Юінга високого ризику дозволило досягти рівня без рецидивної виживаності при нейробластомі — 52%, при саркомі Юінга — 40%, що відповідає чи наближається до показників передових клінік світу.

532. Можливості молекулярно-генетичного дослідження у дітей, хворих на нейробластому

Г.І. Климнюк, Н.М. Храновська, Н.В. Іонкіна, Н.М. Свергун, С.В. Павлик, І.Ю. Карачарова, М.В. Іномістова
Національний інститут раку, Київ

Нейробластома (НБ) характеризується сукупністю цитогенетичних та молекулярних аномалій, серед яких є делеція короткого плеча хромосоми 1 та ампліфікація онкогена *N-myc*. Оскільки клітини НБ здатні до секреції катехоламінів, експресія генів, що беруть участь у біосинтезі катехоламінів, може бути використана в якості потенційних молекулярних маркерів захворювання. Експресія гена *тирозингідроксилази* (*TH*) є характерною для НБ та слугує специфічним маркером для виявлення ранніх мікрометастазів захворювання у кістковий мозок (КМ).

Молекулярно-генетичні дослідження було проведено у 132 дітей віком від 3 міс до 5 років із верифікованим діагнозом НБ. Визначення ампліфікації гена *N-myc* в пухлинній тканині проводили до початку лікування. Експресію гена *TH* в зразках КМ визначали до та після етапів лікування. Дослідження проводили методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів в режимі реального часу з використанням TaqMan-зондів.

Ампліфікацію гена *N-myc* (>9 копій гена) було виявлено у 47 хворих на НБ (46,5%), що свідчить про несприятливий перебіг захворювання та необхідність призначення протоколу для групи хворих високого ризику. мРНК *TH* у КМ було виявлено у 44 хворих до лікування (34 %), що свідчить про наявність метастазів у КМ. У пацієнтів віком старше 1 року ураження КМ є стійким індикатором IV стадії НБ. Після проведення поліхіміотерапії експресію гена *TH* в КМ було виявлено у 12 дітей, що може свідчити про несприятливий прогноз перебігу захворювання.

Одним з найважливіших шляхів покращення результатів лікування дітей із злоякісними новоутвореннями є чітке дотримання сучасних протоколів лікування. При цьому однією з необхідних умов є рання діагностика мікрометастазів, оцінка вірогідності розвитку рецидивів, дослідження мінімальної залишкової хвороби. Дослідження ампліфікації гена *N-myc* слугує критерієм несприятливого прогнозу перебігу захворювання і впливає на вибір тактики лікування. Виявлення мРНК *TH* при НБ допомагає відрізнити локалізоване ураження від метастатичного і прогнозувати перебіг захворювання.

533. Можливості молекулярно-генетичної діагностики у дітей, хворих на саркому Юінга

Г.І. Климнюк, Н.М. Храновська, Н.В. Іонкіна, Н.М. Свергун, О.В. Шайда, І.Ю. Карачарова, Т.А. Лузан
Національний інститут раку, Київ

Саркома Юінга (СЮ) та примітивні нейроектодермальні пухлини (ПНЕП) становлять 10–22% всіх первинних пухлин кісток у дітей. Вони характеризуються наявністю транслокацій, із залученням 12q локусу 22-ї хромосоми, що виникають на початкових стадіях канцерогенезу, та можуть використовуватися як діагностичні маркери.

Дослідження транскриптів химерних генів: *EWS-FLI1 type 1/2, EWS-ERG, EWS-ETV1, EWS-ETV4, EWS-FEV* було проведено у зразках пухлинної тканини з метою уточнення діагнозу та кісткового мозку (КМ) з метою виявлення мікрометастазів у 63 дітей віком 3–17 років з діагнозом саркома Юінга та ПНЕП. В якості біологічного матеріалу було використано РНК, отриману з пухлинної тканини та КМ (пунктат з грудини, лівого і правого крила клубової кістки). Проаналізовано 378 зразків КМ та 10 зразків пухлинної тканини. Дослідження проводили методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів в режимі реального часу з використанням TaqMan-зондів.

Химерний транскрипт *EWS-FLI1 type 1* в пухлині було виявлено у 7 хворих (31,8%), *EWS-FLI1 type 2* — у 2 хворих (9,1%) та химерний транскрипт *EWS-ERG* — у 1 хворого (4,5%), що підтверджує діагноз саркома Юінга чи ПНЕП. Наявність химерного транскрипту *EWS-FLI1 type* корелює із сприятливим прогнозом перебігу захворювання. Зразки КМ у хворих було досліджено до та після етапів терапії. Химерні транскрипти *EWS-FLI1 type 1* до лікування було виявлено у КМ 6 хворих (9,5%), *EWS-ERG* у 1 хворого (1,6%) та *EWS-ETV4* у 1 хворого (1,6%). Молекулярно-генетичні дослідження дозволили встановити IV стадію захворювання у 8 хворих (12,7%) на СЮ.

На сьогодні проведення молекулярно-генетичних досліджень, що необхідні для ранньої та чіткої диференційної діагностики СЮ та ПНЕП, визначення прогнозу його перебігу, виявлення мікрометастазів та мінімальної залишкової хвороби є необхідною умовою для дотримання сучасних протоколів лікування.

534. Застосування васкуляризованого аутотрансплантату малогомілкової кістки в хірургічному лікуванні остеогенних сарком

О.О. Ожиганов, Г.І. Климнюк, Т.О. Лузан, О.В. Білоконь, М.О. Стежка, О.В. Ніколаєва, А.Г. Дєдков
Національний інститут раку, Київ

Пухлини кісток становлять близько 10% всіх злоякісних новоутворень у дітей, які відмічають переважно в другому десятилітті їх життя. В Україні за 2008–2009 рр. було зареєстровано 52 випадки захворювання на остеогенну саркому і саркому Юінга, що становила 11% від загальної кількості первинно виявлених пухлин. Органозберігаючі операції дають можливість кращої фізичної та соціально-психологічної реабілітації дітей в суспільстві. У відділенні дитячої онкології Національного інституту раку за 2009–2011 рр. 6 пацієнтам із саркомою кісток було проведено оперативне втручання — резекція ураженої пухлиною кістки із заміщенням дефекту васкуляризованим аутотрансплантатом малогомілкової кістки. Вік пацієнтів варіював 6–17років. Розподіл за локалізацією процесу: 3 — стегнова кістка; 2 — великогомілкова кістка; 1 — плечова кістка. Довжина аутотрансплатату становила 10–28 см. Для фіксації аутотрансплантату використовували апарати зовнішньої фіксації у 4 хворих та накістний остеосинтез у 2 хворих. В післяопераційний період відмічено такі ускладнення: у 2 хворих в перші 12 міс виник перелом аутотрансплантату.

Було проведено репозицію відломків, імобілізацію кінцівки. У одного хворого через 18 міс після оперативного втручання виникло нагноєння ложа аутотрансплантату, з приводу чого була виконана повторна операція видалення аутотранслантату. У одного хворого після 12 міс після проведенної операції не відбулося консолідації трансплантату з реципієнтною кісткою.

Трансплантація васкуляризованої малогомілкової кістки є високоефективним способом лікування дефектів стегнової, плечової, великогомілкової кістки, що утворюються після резекції пухлин. Не викликає відторгнення трансплантату, що може виникнути при застосуванні алотрансплантату. У свою чергу це не призводить до подовження інтервалу між операцією і ад'ювантною хіміотерапією, що покращує результат лікування.

535. Развитие системы реабилитации детей Украины с онкологическими заболеваниями

В.А. Поберская, К.Д. Бабов, Г.И. Климнюк, С.Б. Донская
Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии, Одесса
Национальный институт рака, Киев
Центр ДОПТКМ НДСЛ «ОХМАДЕТ», Киев

В соответствии с государственными программами «Детская онкология» (приказ МЗ Украины от 10.05.2007 г. № 235) и «Здоровье нации» (постановление Кабинета Министров Украины от 10.01.2002 г. № 14) выполнены комплексные научные разработки по организации и методическому обеспечению санаторно-курортной реабилитации детей после завершения специального лечения онкологических заболеваний.

Наблюдения проведены более чем у 400 больных с онкогематологическими заболеваниями и солидными опухолями в санаторно-курортных условиях и процессе реабилитации в условиях поликлиники по месту жительства детей с использованием комплекса клинико-инструментальных методов исследований и психологического тестирования. Определены принципы назначения физических факторов с учетом клинико-лабораторной ремиссии, последствий специального лечения, характера сопутствующих заболеваний, психоэмоционального настроя и возрастных особенностей. Разработаны основные положения по организации восстановительного лечения.

На примере функционирования специализированных коек/отделений в детских санаториях МЗ Украины эффективность реабилитации составила 82,4%, эффективность восстановительных программ в поликлинических условиях — 67%. В 31% случаев формировалась социальная дезадаптация при пребывании пациентов в детском санатории с отсутствием родителей. Это связано с особенностями психоэмоционального фона детей, последствиями гиперопеки родных, подтверждено выраженной корреляционной зависимостью психологического настроя в едином блоке «родители — дети» и указывает на целесообразность организации семейной реабилитации.

Для последующего развития системы этапной реабилитации детей после специального лечения онкологических заболеваний необходимо оценить потребности в санаторно-курортной коечной сети по каждому региону на основе региональных регистров. Основные направления программы санаторно-курортной реабилитации детей с онкологическими заболеваниями в критический период ремиссии предусматривают комплексное назначение физических факторов в целях восстановления нарушенных функций организма, профилактики сопутствующих заболеваний, повышения неспецифической резистентности, улучшения социальной адаптации и повышения качества жизни.

536. Опыт лечений солидных опухолей центральной нервной системы у детей

А.Е. Соловьев, В.В. Моргун, И.А. Маловичко, Н.Е. Клименко
Запорожская областная клиническая детская больница

За период с 2004 по 2011 г. на лечении находилось 39 детей. Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография являлись обязательными методами исследования. Согласно международной классификации диагностированы следующие солидные опухоли: эмбриональные — 14 (35,9%), нейроэпителиальные — 18 (46,2%), эпендимарные — 3 (7,7%), олигодендроглиальные — 1 (2,5%), смешанные глиомы — 2 (5,1%), опухоли сосудистого сплетения — 1 (2,5%).

На первом этапе лечения производили удаление опухолей. В неоперабельных случаях проводили биопсию. Дальнейшая тактика лечения зависела от результатов патогистологического и иммуногистохимического исследования. При эмбриональных опухолях использовали лечение по протоколу HIT-2000. В остальных случаях — послеоперационную лучевую терапию, в дозе 40–60 Гр, зависящую от гистологической верификации опухолевого процесса. Медуллобластома 1–2-й стадии диагностирована у 7 (17,9%) детей. 1 пациент из этой группы умер через 2 года после впервые проведенного курса лечения. У 1 отмечен летальный исход через 6 лет.

В группе детей с медуллобластомами 3–4-й стадии, выявленных у 7 (17,9%) пациентов, отмечен летальный исход во всех случаях. Причина смерти — дальнейший рост опухоли. У 18 детей выявлены нейроэктодермальные опухоли (астроцитомама). Летальный исход у 4 детей отмечен через 3 года, после проведенного первого курса лечения. У 14 детей отмечена ремиссия. 6 детей этой группы получали темодал на фоне лучевой терапии, из них умер 1 ребенок. В группу с эпендимарными опухолями включено 3 пациента. Один ребенок умер через год после оперативного лечения. У второго через 2 года выявлена прогрессия опухолевого процесса. У третьего отмечается 3-летняя стойкая ремиссия. В группе пациентов с олигодендроглиальными опухолями наблюдается 1 ребенок, ремиссия в течение 4 лет. В группе со смешанными глиомами наблюдалось 2 детей. У одного из них отмечен летальный исход через 1 год после проведения оперативного лечения. У второго ребенка — 3-летняя ремиссия. Опухоль сосудистого сплетения 1 случай. Через 3 года после операции отмечен рецидив. Проводится химиотерапия.

Результат зависит от своевременного оперативного лечения и последующей адекватной комплексной терапии. Во многих случаях отмечается низкая продолжительность жизни после проведения лечения, что обусловливает актуальность данной проблемы.

537. Хирургические и инфекционные осложнения реконструктивных вмешательств при опухолях костей конечностей у детей

М.А. Стежка, Г.И. Климнюк, С.В. Павлик, Е.В. Шайда, Т.П. Балабан
Национальный институт рака, Киев

Реконструктивные вмешательства при опухолях костей конечностей являются технически сложными операциями и сопровождаются развитием различных осложнений. Рассмотрение осложнений имеет принципиальное значение, поскольку большинство из них могут приводить как к нарушению функции конечности, так и к ее потере. Цель исследования — дать характеристику ранним и поздним осложнениям, установить их влияние на результаты реконструктивных вмешательств и предложить методы лечения осложнений.

Выборку больных для этого раздела составили 33 человека, которым было выполнено 37 реконструктивных вмешательств. Из 33 реконструктивных вмешательств выполнено 26 эндопротезирований, 6 костно-пластических вмешательств и 1 дистракционное вмешательство.

При 33 реконструктивных вмешательствах осложнения отмечены в 12 случаях (36,36%), в том числе ранние осложнения развились в 2 (6,06%), а поздние осложнения — в 10 (30,30%) случаях. В свою очередь, после эндопротезирования осложнения развивались у 6 (18,18%) больных, при костно-пластических вмешательствах — у 2 (6,06%) больных и при дистракционных вмешательствах — у 1 (3,03%) больного. Среди поздних осложнений чаще всего развивались инфекционные.

Далее в структуре развития поздних осложнений по убыванию частоты отмечены — повреждение имплантата у 2 больных, рассасывание трансплантата у 2 больных, нестабильность ножек эндопротеза у одного больного, сгибательная контрактура — у одного пациента. Больше всего поздних осложнений развилось после эндопротезирования — у 3 больных, из которых нагноение мягких тканей ложа эндопротеза — у 2, нестабильность ножек эндопротеза — у 1 больного. Поздние осложнения костно-пластических операций выявили в 4 случаях, которые обычно проявлялись развитием рассасывания трансплантата — 2 пациента, повреждением трансплантата — 2 пациента. Дистракционные вмешательства сопровождались поздними осложнениями — у 1 больного, преимущественно за счет угловой деформации.

Реконструктивные вмешательства при опухолях костей конечностей сопровождаются осложнениями в 39,39% случаев, в том числе ранними — в 6,06% и поздними — в 33,33% случаев. Из ранних осложнений чаще всего развивался болевой симптом (6,06%), а среди поздних — инфекционные осложнения (9,09%) и нестабильность эндопротеза (3,03%). При эндопротезировании осложнения развились в 18,18% случаев, после костно-пластических вмешательств — в 9,09% и при дистракционных вмешательствах — в 3,03%.

538. Ефективність сучасних хіміотерапевтичних програм в лікуванні сарком м'яких тканин у дітей.

О.В. Шайда, Г.І. Климнюк, С.В. Павлик, О.В. Білоконь, М.О. Стежка, В.М. Жукова
Національний інститут раку, Київ

З 2005 р. Європейським суспільством онкологів були запропоновані протоколи лікування неметастатичних форм сарком м'яких тканин у дітей **EpSSG RMS 2005 (рабдоміосаркома, не**диференційована саркома, ектомезенхімома), EpSSG NRSTS 2005 (синовіальна саркома, саркоми м'яких тканин «дорослого типу»). Залежно від групи ризику тривале виживання хворих в наведених дослідженнях становить для групи хворих низького ризику до 93%, стандартного ризику — 70%, високого ризику до 50%, дуже високого ризику — 25–31%.

В даному дослідженні проведений ретроспективний аналіз результатів лікування 74 пацієнтів із саркомами м'яких тканин (СМТ), які отримували терапію у відділенні дитячої онкології за період 2007–2010 рр. До дослідження залучено 39 хлопчиків та 35 дівчат віком 1–15 років. 72,9% дітей мали прогностично несприятливий підтип пухлини і таким чином належали до групи високого ризику. Всі діти групи дослідження отримували неоад'ювантну (НА ПХТ) та ад'ювантну ПХТ за клінічними протоколами лікування сарком м'яких тканин, в основу яких були покладені основні принципи, запропоновані протоколами EpSSG RMS – 2005 та EpSSG NRSTS – 2005 із використанням цитостатиків в середньовисоких дозах (вінкристин, іфосфамід, доксорубіцин та дактиноміцин). Радикальні оперативні втручання (R0) виконано 57,4% хворих, нерадикальні (R1) — 9,2% пацієнтів. 89% хворих отримали променеву терапію. Група історичного контролю складалася з 29 хлопчиків та 25 дівчат віком 1–15 років, що отримували лікування у 2000–2006 рр. Групи були тотожні за віком, статтю, стадією процесу, гістологічними субтипами пухлин. У нашому дослідженні в групі історичного контролю в якості схем неоад'ювантної (НА ПХТ) та ад'ювантної ПХТ був використаний загальновідомий протокол CWS-96 (Німеччина).

Загальна 3-річна виживаність хворих на СМТ групи історичного контролю становила 49,1% (26 хворих з 54), в той час як безрецидивна — всього 32,1%. Загальна 3-річна виживаність хворих на СМТ досліджуваної групи становила 66,2% (49 хворих з 74), в той час як безрецидивна — всього 51,3% (38/74). Залежно від стадії процесу загальна виживаність хворих в цій групі становила у пацієнтів з II стадією — 83,3% (20/24), з III — 71,8% (28/39), з IV — 11,1% (1/9).

При використанні запропонованих хіміотерапевтичних програм, що базуються на принципах загальноєвропейських протоколів EpSSG RMS – 2005 та EpSSG NRSTS – 2005, вдалося підвищити результати лікування хворих із саркомами м'яких тканин на 17,1% .

539. Підтримувальна терапія в лікуванні сарком м'яких тканин

О.В. Шайда, Г.І. Климнюк, С.В. Павлик, О.В. Білоконь, М.О. Стежка, В.М. Жукова
Національний інститут раку, Київ

В лікуванні сарком м'яких тканин (СМТ) у дітей активно вивчається доцільність застосування комбінації цитостатиків вінорельбін/циклофосфамід в низьких дозах на етапі підтримувальної поліхіміотерапії (ПХТ). Клінічні дослідження показали, що безпосередня ефективність комбінації цих препаратів досягає 47% у пацієнтів з розповсюдженими та рецидивними формами РМС. Дослідження останніх років свідчать, що у дітей із СМТ IV стадії при застосуванні підтримувальної терапії результати лікування були не гіршими, а, за даними деяких авторів, навіть кращими, ніж при проведенні консолідуючої мегадозової ПХТ з трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові (СКПК) або кісткового мозку (КМ).

За період 2007–2011 рр. у відділенні дитячої онкології Національного інституту раку метрономну підтримувальну хіміотерапію отримували 27 хворих на рабдоміосаркому та 16 дітей з саркомами м'яких тканин (нерабдоміосаркоми). Всі діти досліджуваних груп отримували ПХТ першої лінії за клінічними протоколами лікування сарком м'яких тканин із використанням цитостатиків в середньовисоких дозах. Після закінчення лікування їм призначали метрономну підтримувальну терапію протягом 24 тиж: вінорельбін 25 мг/м² (1, 8, 15), циклофосфамід 25 мг/м² (1–28). Метрономна терапія призначалась: 1) пацієнтам з рабдоміосаркомами груп високого та дуже високого ризику; 2) хворим із саркомами м'яких тканин «дорослого типу» (нерабдоміосаркоми). В клінічних протоколах лікування сарком м'яких тканин «дорослого типу» відсутня в якості обов'язкової опції підтримувальна терапія, але у багатьох дослідженнях доведена достатня ефективність вінорельбіну в лікуванні даної патології як другої лінії терапії. У 38% пацієнтів головним побічним ефектом виявився розвиток нейтропенії III–IV ступеня, що потребувало корекції дози вінорельбіну під час наступних введень (редукція дози до 66%), що є допустимим і не впливає на результати лікування. Інших проявів токсичності діагностовано не було.

У групі хворих з РМС на даний час живі, у 12 з 27 хворих відмічено повну довгострокову ремісію (44,4%) із строками спостереження 11–48 міс. Закінчили лікування та знаходяться в ремісії 5 з 16 хворих із не-РМС (31,2%), в тому числі 3 дитини з ангіосаркомою, один хворий з ПНЕП та пацієнт з недиференційованою саркомою. Строки спостереження — 3–48 міс.

Отримані результати досліджень свідчать, що запропонована схема підтримувальної метрономної хіміотерапії виявила достатню ефективність при лікуванні хворих на саркоми м'яких тканин і може бути рекомендована як консолідуюча терапія для пацієнтів з даною патологією.

540. Иммунологические последствия комплексной терапии детей с прогностически неблагоприятными формами злокачественных новообразований мягких тканей

Е.С. Шумилина, Ю.А. Гриневич, С.Н. Кукушкина, А.Д. Лен, Ф.В. Фильчаков, Г.И. Климнюк, Э.В. Шайда
Национальный институт рака, Киев

Современные протоколы интенсивного лечения значительно снизили смертность детей от онкологических заболеваний, однако остается нерешенной проблема поздних осложнений, проявляющихся, в частности, дисфункцией иммунной системы, что делает актуальным изучение характера и степени

иммунологических нарушений как на этапах лечения, так и в течение продолжительного времени после его окончания.

Цель работы — изучить состояние иммунной системы у детей с прогностически неблагоприятными формами злокачественных новообразований мягких тканей (ЗНМТ) в динамике комплексного лечения.

Обследовано 42 ребенка с ЗНМТ: 32 — пациенты с впервые установленным диагнозом (ПХТ первой линии по программам CWS-96, EpSSG RMS 2005, EpSSG NRSTS 2005) и 10 — пациенты, закончившие лечение и находящиеся в состоянии ремиссии (ПХТ первой линии по программе CWS-96, в анамнезе 4–15 курсов терапии с использованием цитостатиков в средневысоких дозах (режимы VAIA, CEVAIA)). Иммунологическое исследование с определением количества лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD95^+$, HLA-DR) методом проточной цитометрии, сывороточных иммуноглобулинов A, M, G и циркулирующих иммунных комплексов проведено в 6 этапов: до лечения, после этапа локального контроля, непосредственно после лечения, через 6 мес, 1 и 2 года после его окончания.

У обследованных детей отмечали нарушения как в клеточном, так и в гуморальном звене иммунной системы, что проявляется уменьшением количества $CD3^+$-, $CD20^+$-, $CD4^+$-, $CD8^+$-лимфоцитов в циркуляции на фоне снижения общего количества лимфоцитов в периферической крови, а также дисиммуноглобулинемией. Интенсивная ПХТ усугубляет нарушения в иммунной системе этих детей, которые не восстанавливаются через 1–2 года после окончания лечения. Дети, находящиеся в состоянии ремиссии, имеют менее глубокие нарушения клеточного звена иммунной системы непосредственно после окончания лечения; спустя 1 год все исследованные показатели восстанавливаются до уровня у практически здоровых детей.

Выявленные нарушения в иммунной системе детей подтверждают актуальность разработки методов иммунореабилитации, которая может повысить эффективность их лечения и повлиять на исход заболевания.