

Катамнез пациентов, в детстве излеченных от злокачественных новообразований торакоабдоминальной локализации

С.Н.Михайлова[✉], Г.Е.Заева, Т.Ф.Гавриленко, Ю.В.Синягина, А.П.Казанцев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

[✉]astra-sn@mail.ru

Актуальность. Злокачественные опухоли торакоабдоминальной локализации находятся на втором месте в структуре детской онкопатологии, уступая гемобластозам. Прогресс в лечении данной гетерогенной группы опухолей обусловлен совершенствованием хирургических подходов, химиотерапии, сопроводительной терапии и определением роли лучевой терапии в комплексном лечении. Но, несмотря на высокие показатели выживаемости, состояние здоровья лиц, в детстве излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации, через 5 и более лет в нашей стране неизвестно.

Цель – проанализировать состояние здоровья лиц и их потомства, в детстве излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации.

Материалы и методы. В исследование включены 324 пациента, излеченные от злокачественных опухолей торакоабдоминальной локализации с 1979 по 2015 г. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – 126 (38,9%) человек, проходивших лечение с 1979 по 1996 г.; 2-я – 198 (61,1%) – с 1997 по 2015 г. Такое разделение связано с исторически происходившим совершенствованием методов лечения: начиная с 1996 г. внедряются современные противоопухолевые протоколы терапии и уменьшаются показания к лучевой терапии.

Результаты. По мере совершенствования терапии нефробластомы уменьшилось число скелетных нарушений с 11,5% в 1-й группе до 3,9% во 2-й, но увеличилась частота сочетанной патологии почек с 5,3 до 21,5% и эндокринопатий с 2,4 до 6,7% в 1 и 2-й группах соответственно. У лиц, излеченных от опухолей печени, наиболее часто встречались гастродуодениты и панкреатодуодениты – в 25 и 16% в 1 и 2-й группах соответственно. Среди пациентов, излеченных от нейробластомы, патология со стороны опорно-двигательного аппарата (включая остеопороз) отмечена в 12,1%. Вторые опухоли у лиц, в детстве излеченных от злокачественных опухолей торакоабдоминальной локализации, развивались в период от 8 мес до 25 лет после окончания лечения первой, в 0,9% случаев они были представлены злокачественными опухолями и в 1,6% – доброкачественными. Дети, рожденные в семьях, где один из родителей был излечен от опухоли торакоабдоминальной локализации, по показателям здоровья не уступали сверстникам безотягощенного семейного онкологического анамнеза.

Заключение. Данные катамнеза лиц, в детстве излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации, позволяют прогнозировать развитие отдаленных осложнений терапии и разрабатывать индивидуальные программы реабилитации и персонализированного наблюдения за пациентами. Кроме того, отдаленные результаты проведенной терапии позволят в дальнейшем совершенствовать подходы комбинированного лечения данной гетерогенной группы опухолей.

Ключевые слова: катамнез, нейробластома, нефробластома, гепатобластома, лечение, отдаленные последствия, вторые опухоли, репродукция, дети.

Для цитирования: Михайлова С.Н., Заева Г.Е., Гавриленко Т.Ф. и др. Катамнез пациентов, в детстве излеченных от злокачественных новообразований торакоабдоминальной локализации. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 35–42. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.35-42

Clinical Trial

Catamnesis of pediatric thoracic and abdominal cancer survivors

S.N.Mikhailova[✉], G.E.Zaeva, T.F.Gavrilenko, Yu.V.Sinyagina, A.P.Kazantsev

N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

[✉]astra-sn@mail.ru

Abstract

Background. Malignancies of thoracic and abdominal localization are the second in pediatric oncopathology, after hemoblastoses. A progress in treatment of this heterogeneous tumors had been achieved by surgery approaches, chemotherapy, supportive care and irradiation role definition in multimodal therapy. In spite of high survival rate, health condition of pediatric thoracic and abdominal cancer survivors in 5 years and more time in our country are unknown.

Aim. To analyze health condition of pediatric thoracic and abdominal cancer survivors and kids, who were born in survivors families.

Materials and methods. 324 patients, survived from thoracic and abdominal malignancies were enrolled the study from 1979 to 2015. Patients were subdivided into 2 groups: 1st – 126 (38.9%) patients, treated from 1979 to 1996 and 2nd – 198 (61.1%) patients – from 1997 to 2015. Such approach aligned with historical treatment modification – upward 1996 modern anticancer treatment protocols are using and indications for irradiation are limited.

Results. By improving therapy of nephroblastoma, decreased number of skeletal disorders from 11.5% in 1st group to 3.9% in 2nd, but increased concomitant renal complications from 5.3% to 21.5% and endocrinopathy from 2.4% to 6.7% in 1st and 2nd groups respectively. In hepatic tumours survivors, chronic gastrroduodenitis and pancreatoduodenopathy were registered in 25% and 16% in 1st and 2nd groups respectively. In neuroblastoma survivors, locomotor system pathology (including osteoporosis) was found in 12.1%. Se-

cond malignant tumours in period from 8 months to 25 years after end of treatment were in 0,9%, benign – 1,6% of pediatric thoracic and abdominal cancer survivors. Kids, who were born in survivors families, had health condition as their equals in age without oncological family anamnesis.

Conclusions. Catamnesis of pediatric thoracic and abdominal cancer survivors can predict possible complications, develop individual rehabilitation and personalized follow up programs. Besides, afterhistory data can help in development of complex treatment approaches for this heterogenous tumours.

Key words: catamnesis, neuroblastoma, nephroblastoma, hepatoblastoma, treatment, late side-effects, second tumors, reproduction, children.

For citation: Mikhailova S.N., Zaeva G.E., Gavrilenko T.F. et al. Catamnesis of pediatric thoracic and abdominal cancer survivors. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 35–42. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.35-42

Поступательному развитию детской онкологии, считающему уже более 40 лет, способствуют новые протоколы комплексного лечения злокачественных новообразований, совершенствование подходов сопроводительной терапии, а также систематизация и обобщение данных о состоянии здоровья лиц, в детстве излеченных от онкологических заболеваний. В настоящее время более 80% всех заболевших детей получили шанс на полное выздоровление от онкологических заболеваний [1, 2]. Так, при локализованных стадиях нейробластомы у больных с благоприятным клинико-биологическим вариантом 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 95% [3]. Трехлетняя ОВ при гепатобластоме достигает 86% [4]. Высокие показатели ОВ получены у больных нефробластомой – 90,4% (срок наблюдения более 9 лет) [5]. Однако увеличивающаяся продолжительность жизни излеченных от злокачественных новообразований лиц не является единственным критерием оценки уровня оказания онкологической помощи детям. Под излечением в настоящее время следует понимать не только клиническое выздоровление больных, но и дальнейшее физическое развитие, а также качество жизни после выздоровления, включая социальную и психологическую адаптацию.

Одной из наиболее частых групп опухолей в детском возрасте являются опухоли торакоабдоминальной локализации. Данная группа включает большое разнообразие гистологических типов злокачественных новообразований (нейробластома, нефробластома, гепатобластома, гастроинтестинальные стромальные опухоли, саркомы), объединенных анатомической зоной развития, используемым комплексным подходом в лечении, включающим органосохраняющие операции, необходимостью последующей реабилитации и тщательного динамического наблюдения. Частота встречаемости опухолей торакоабдоминальной локализации зависит от гистологического типа. Так, нейро- и нефробластома составляют 8 и 7% соответственно в структуре заболеваемости детей злокачественными новообразованиями. Реже (1–1,5%) встречаются опухоли печени и гепатобластома [1].

Подходы в хирургическом лечении опухолей торакоабдоминальной локализации меняются, и все большее предпочтение оказывается органосохраняющим операциям. Но в выборе оптимальных оперативных подходов следует учитывать не только непосредственные, но и отдаленные результаты хирургического лечения, о чем позволяют судить данные катамнеза [6].

Анализ отдаленных осложнений терапии опухолей у детей активно проводится во всем мире, но, к сожалению, в российской детской онкологии данному вопросу уделено недостаточное внимание [7, 8]. Ситуация осложняется еще и тем фактом, что после окончания лечения пациенты выпадают из-под наблюдения и оценить состояние их физического развития и здоровья через 5–20 лет и более становится невозможно.

Возраст первых пациентов, излеченных в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» от опухолей торакоабдоминальной локализации, достиг 40 лет и старше. По мере увеличения продолжительности их жизни происходит накопление данных о состоянии физического развития, репродуктивной функции и отдаленных последствиях проведенного лечения.

Цель настоящей работы – комплексная оценка состояния здоровья лиц и их потомства, в детстве излеченных от

злокачественных новообразований торакоабдоминальной локализации.

Материалы и методы

В исследование включены 324 пациента, которые с 1979 по 2015 г. были излечены от новообразований торакоабдоминальной локализации в НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – 126 (38,9%) пациентов, которые получили лечение с 1979 по 1996 г., и 2-я – 198 (61,1%) лиц, излеченных с 1997 по 2015 г. Такое распределение излеченных пациентов на разные периоды наблюдения связано с тем, что с 1996 г. изменены подходы в терапии злокачественных опухолей у детей: появились современные протоколы противоопухолевой терапии, во многом ставшие залогом успешного лечения большинства детей с онкологическими заболеваниями, а также ограничение показаний к лучевой терапии и снижение ее суммарных доз.

Возраст пациентов на момент постановки диагноза составил от 1 мес до 12 лет (медиана возраста 4,1 года). Лиц женского пола было 172 (53,1%), мужского – 152 (46,9%).

Статистическая обработка данных проведена с помощью компьютерной программы SPSS 19.0.

Результаты исследования

Среди больных с опухолями торакоабдоминальной локализации преобладали местно-распространенные – 182 (56,2%) и локализованные – 132 (40,7%) стадии заболевания. Диссеминированные варианты опухоли были отмечены у 10 (3,1%) больных. Характеристика гистологических вариантов опухолей торакоабдоминальной локализации с учетом временных периодов включения пациентов в исследование представлена в табл. 1.

У излеченных пациентов от злокачественных опухолей торакоабдоминальной локализации изначально были диагностированы наиболее часто нефробластома – 185 (57,1%) случаев и нейробластома – 99 (30,5%). Реже отмечалась гепатобластома – 13 (4%) больных.

Общее число пациентов, излеченных от опухолей почек, составило 209, чаще (45%) в возрасте от 1 до 3 лет (табл. 2).

Локализованная стадия нефробластомы отмечена у 37,8% пациентов, местно-распространенная – 60%, диссеминированная – 2,2%. Гистологические варианты нефробластомы (включая билатеральную) представлены в табл. 3.

Наиболее часто были диагностированы классический вариант нефробластомы (40,4%) и нефробластома смешанного (32,8%) строения, реже – бластемный вариант (8,7%), на фоне нефробластоматоза (7,6%), кистозный тип (5,5%), неэпителиальный (2,5%) и рабдоидный тип (1%).

В терапии нефробластомы и других опухолей почек до 1996 г. наряду с оперативным и химиотерапевтическим лечением включались большие дозы лучевой терапии (суммарная очаговая доза – СОД 40–50 Гр). С 1997 г. по мере интенсификации режимов полихимиотерапии (ПХТ) лучевая терапия в лечении нефробластомы отошла на второй план (СОД снизилась до 10 Гр). Характеристика методов лечения нефробластомы и других опухолей почек, применявшихся в разные временные периоды, приведена в табл. 4.

Органосохраняющее лечение (резекцию почки) оказалось возможным провести 9 (4,3%) больным, чаще пациентам из 2-й группы (проходившим лечение с 1997 по 2015 г.).

Таблица 1. Распределение излеченных пациентов в зависимости от варианта опухоли

| Вариант опухоли | Число пациентов | | | |
|---|-----------------|------|---------------|------|
| | 1979–1996 гг. | | 1997–2015 гг. | |
| | абс. | % | абс. | % |
| Нефробластома | 85 | 67,5 | 100 | 50,5 |
| Билатеральная нефробластома | 1 | 0,8 | 12 | 6,1 |
| Светлоклеточная саркома почки | 1 | 0,8 | 5 | 2,5 |
| Почечно-клеточный рак | 1 | 0,8 | 4 | 2,0 |
| Нейробластома | 36 | 28,6 | 63 | 31,8 |
| Гепатобластома | 2 | 1,5 | 11 | 5,6 |
| Аденокарцинома надпочечника | 0 | 0 | 1 | 0,5 |
| Эмбриональная рабдомиосаркома забрюшинного пространства | 0 | 0 | 1 | 0,5 |
| Примитивный нейроэктодермальный тумор забрюшинного пространства | 0 | 0 | 1 | 0,5 |
| Всего | 126 | 100 | 198 | 100 |

С годами происходили уменьшение СОД лучевой терапии в комплексном лечении нефробластомы и интенсификация химиотерапевтических режимов. Так, число пациентов из 1-й группы, получивших лучевую терапию, было достаточно велико – 57 (66%), тогда как из 2-й группы – в 2,75 раза меньше – 27 (24%). При облучении грудной клетки в 4 раза чаще отмечались дефекты физического развития по сравнению с пациентами, в терапию которых лучевая терапия не включалась ($p=0,03$). Еще более высокий риск отклонений в физическом развитии и формировании патологии со стороны органов и систем выявлены при сочетанной химиотерапии алкилирующими агентами и антрациклинами (табл. 5).

Полученные данные о состоянии здоровья лиц, излеченных в детстве от нефробластомы и других опухолей почки, свидетельствуют, что скелетные нарушения у детей, получивших лучевую терапию, наиболее часто отмечены в 1-й группе – 24 (11,5%), тогда как во 2-й группе встречались достоверно реже – 8 (3,9%). По мере модификации лечебных подходов и интенсификации режимов химиотерапии отмечено увеличение частоты сочетанной патологии почек (снижение функциональных резервов органа и метаболическая нефропатия) во 2-й группе пациентов. Тем не менее общее число здоровых лиц в группе излеченных в детстве пациентов с годами возросло (5,3% в 1-й группе и 12% – во 2-й).

Число больных билатеральной нефробластомой с 1979 по 2015 г. составило 13 человек, средний возраст – 3,1 года. Среди гистологических вариантов нефробластомы одинаково часто встречались классический и бластемный (по 23,1%), смешанного строения (30,7%) и на фоне нефробластоматоза (15,4%). Рабдоидный, мезенхимальный и кистозные гистологические варианты билатеральной нефробластомы не встречались среди пациентов, включенных в исследование (табл. 6).

Сроки наблюдения за состоянием здоровья пациентов составили от 2 до 15 и более лет от окончания противоопухолевого лечения, которое у 8 (61,5%) пациентов включало операцию, пред- и послеоперационную химиотерапию; в 3 (23,1%) случаях – операцию и послеоперационную химиотерапию и у 2 (15,4%) больных – операцию, пред- и послеоперационную химиотерапию и лучевую терапию. Оперативное лечение билатеральной нефробластомы включало клиновидную резекцию почки и нефроуретерэктомию у 8 (61,5%) больных, одномоментную резекцию почек – у 5 (38,5%). В 7 (53,8%) случаях проводилось эндоскопическое удаление опухоли. Лучевая терапия на метастазы в легких проводилась 2 (15,4%) больным. Отдаленные последствия со стороны мочевыделительной системы после терапии билатеральной нефробластомы представлены в табл. 7.

Наиболее часто (38,4%) отмечались угнетение почечной функции и метаболическая нефропатия (23,1%), а также сочетанная почечная патология (23,1%). Хроническая почечная недостаточность впоследствии была отмечена у 1 (7,7%) пациента с единственной почкой.

Таблица 2. Возраст пациентов к моменту установления диагноза нефробластомы и других опухолей почек

| Возраст, лет | Число пациентов | |
|--------------|-----------------|------|
| | абс. | % |
| До 1 | 41 | 19,6 |
| 1–3 | 94 | 45,0 |
| 3–7 | 67 | 32,0 |
| 7–12 | 7 | 3,4 |
| Всего | 209 | 100 |

Таблица 3. Гистологические варианты нефробластомы

| Гистологический вариант | Число пациентов | |
|---------------------------|-----------------|------|
| | абс. | % |
| Классический | 80 | 40,4 |
| Бластемный | 17 | 8,7 |
| Мезенхимальный | 3 | 1,5 |
| Смешанного строения | 65 | 32,8 |
| Рабдоидный | 2 | 1,0 |
| На фоне нефробластоматоза | 15 | 7,6 |
| Кистозный | 11 | 5,5 |
| Неэпителиальный | 5 | 2,5 |
| Всего | 198 | 100 |

Катамнез при опухолях печени был изучен у 12 человек (по 6 в каждой группе – с 1979 по 1996 г. и с 1997 по 2015 г.). Среди опухолей печени преобладала эмбриональная гепатобластома – 11 (91,7%) случаев, и у 1 (8,3%) больного диагностирована эмбриональная саркома печени. Оперативное лечение при опухолях печени проведено 3 (25%) пациентам, сочетание операции с послеоперационной химиотерапией – 9 (75%) больным. У 1 (8,3%) пациента опухоль печени удалена лапароскопическим способом. При анализе физического здоровья этой группы пациентов выявлено, что у большинства из них преобладали патологические изменения пищеварительной системы. Так, частота хронических гастродуоденитов в 1-й группе пациентов составила 25%, во 2-й – 16%; панкреатодуодениты встречались с такой же частотой в анализируемых группах. Число практически здоровых лиц оказалось 8,3% в 1-й и 16,6% – во 2-й группе пациентов.

Среди опухолей торакоабдоминальной локализации у 99 (30,5%) пациентов была диагностирована нейробластома. В 1-ю группу (проходивших лечение с 1979 по 1996 г.) вошли 36 (36,4%) пациентов, во 2-ю (с 1997 по 2015 г.) – 63 (63,6%). Наиболее часто (46,5%) были отмечены неорганные забрюшинная локализация нейробластомы и пораженные надпочечника (37,4%); табл. 8.

Таблица 4. Методы лечения нефробластомы и других опухолей почек

| Вид лечения | Число пациентов | | | |
|---|-----------------|------|---------------|------|
| | 1979–1996 гг. | | 1997–2015 гг. | |
| | абс. | % | абс. | % |
| Только оперативное, включая органосохраняющее лечение | 13 | 6,2 | 15 | 7,2 |
| Предоперационная ПХТ + операция + послеоперационная ПХТ | 3 | | 6 | |
| Операция + ПХТ + лучевая терапия | 12 | 5,7 | 52 | 24,9 |
| Операция + ПХТ | 29 | 13,9 | 13 | 6,2 |
| ПХТ + лучевая терапия + операция + ПХТ + лучевая терапия | 6 | 2,9 | 27 | 12,9 |
| Предоперационная ПХТ + операция + послеоперационная ПХТ + лучевая терапия | 9 | 4,3 | 3 | 1,4 |
| Всего | 19 | 9,1 | 11 | 5,3 |
| | 209 (100%) | | | |

Таблица 5. Патологические изменения со стороны органов и систем, отмеченные у лиц, излеченных от нефробластомы и других опухолей почки

| Вид патологии | Число пациентов | | | |
|---|-----------------|------|---------------|------|
| | 1979–1996 гг. | | 1997–2015 гг. | |
| | абс. | % | абс. | % |
| Гидронефроз единственной почки | 3 | 1,4 | 2 | 0,9 |
| Пиелонефрит | 9 | 4,3 | 6 | 2,9 |
| Конкременты в лоханке | 0 | 0 | 2 | 0,9 |
| Хронический цистит | 0 | 0 | 1 | 0,5 |
| Хроническая почечная недостаточность | 1 | 0,5 | 1 | 0,5 |
| Сочетанная патология (угнетение функции почки, метаболическая нефропатия) | 11 | 5,3 | 45 | 21,5 |
| Хронический гепатит | 14 | 6,7 | 2 | 0,9 |
| Панкреатодуоденопатия | 8 | 3,8 | 14 | 6,7 |
| Скелетные нарушения | 24 | 11,5 | 8 | 3,9 |
| Вторая опухоль | 2 | 0,9 | 1 | 0,5 |
| Эндокринные нарушения | 5 | 2,4 | 14 | 6,7 |
| Здоровы | 11 | 5,3 | 25 | 12,0 |
| Всего | 209 (100%) | | | |

Таблица 6. Гистологические варианты билатеральной нефробластомы

| Гистологический вариант | Число пациентов | |
|---------------------------|-----------------|------|
| | абс. | % |
| Классический | 3 | 23,1 |
| Бластемный вариант | 3 | 23,1 |
| Смешанного строения | 4 | 30,7 |
| На фоне нефробластоматоза | 2 | 15,4 |
| Неэпителиальный | 1 | 7,7 |
| Всего | 13 | 100 |

Основными методами лечения нефробластомы всегда оставались химиолучевая терапия и оперативное вмешательство. По мере накопления данных об эффективности терапии нефробластомы происходила комбинация методов лечения, и послеоперационная химиотерапия была дополнена лучевой терапией, в результате чего число пациентов, которым были проведены предоперационная ПХТ, операция и послеоперационная химиолучевая терапия, увеличилось с 2% в 1-й группе до 15,2% во 2-й группе наблюдения (табл. 9).

Только оперативное лечение нефробластомы было проведено 14 (14,1%) больным. Радикальной оказалась операция в 5 (5%) случаях у пациентов из 1-й группы и у 6 (6,1%) – 2-й. Число пациентов, которым оперативное лечение было дополнено химиолучевой терапией, в обеих группах оказалось практически одинаковым – 19,2 и 16,2% в 1 и 2-й группе соответственно. Одной из уникальных особенностей

нефробластомы является возможность спонтанной регрессии опухоли. Подобный случай был отмечен у 1 (1%) пациента, включенного в исследование.

Характеризуя состояние физического развития и наблюдаемую по мере роста ребенка патологию, следует отметить, что нарушения осанки, сколиоз, атрофия и гипотрофия мышц, гипоплазия тел позвонков, костных структур после воздействия лучевой терапии, остеопороз были отмечены у 12,1% пациентов. С 1996 г. меняются подходы в терапии злокачественных опухолей у детей: активно разрабатываются и внедряются тактики органосохраняющих операций, совершенствуются показания к лучевой терапии, что привело к снижению частоты отклонений со стороны опорно-двигательного аппарата до 4% у лиц, получавших лечение после 1996 г. (табл. 10).

Частота регистрируемой сочетанной патологии (со стороны эндокринной, мочевыделительной и опорно-двигательной системы) по мере совершенствования лечебных подходов уменьшалась и составила 14 (14,1%) в 1-й группе и 11 (11,1%) – во 2-й. Наиболее частые изменения пищеварительной системы были представлены холециститами и холангитами – 5 (5,1%) пациентов. Следует отметить, что токсические поражения печени (органа, обладающего высокими адаптационными и репаративными возможностями) не были выявлены ни у одного пациента.

Программы ПХТ, используемые в лечении опухолей торакоабдоминальной локализации, сопровождаются развитием аплазии кроветворения и требуют проведения сопроводительной терапии, центральное место в которой занимают алгоритмы ведения больных с фебрильной нейтропенией. Присоединение инфекционных осложне-

ний у больных в постхимиотерапевтическом периоде требует назначения антибактериальных препаратов, что способствовало развитию дисбиоза с преобладанием грибковой флоры у 4 (4%) пациентов.

Эндокринные нарушения, обусловленные терапией злокачественного новообразования в детском возрасте, выявлены у 6 (6,1%) человек и были представлены гипотиреозом, задержкой роста, нарушением менструальной функции, вторичной аменореей и бесплодием у девочек. У 4 (4%) больных, получивших лучевую терапию в дозе 12 Гр на область легких по поводу их метастатического поражения, были выявлены субклинические проявления гипотиреоза, в 2% отмечалась гипоплазия молочных желез.

Из 324 лиц, включенных в исследование, у 78 (24%) проведено исследование показателей клеточного иммунитета. Снижение абсолютного числа зрелых Т- и В-лимфоцитов, а также их субпопуляций отмечено у 9 (11,5%) из 78 детей в сроки от 6 мес до 1 года после окончания терапии. В связи со снижением показателей иммунитета проведение профилактических прививок у данной когорты пациентов следует начинать через 6 мес после окончания противоопухолевого лечения.

Наибольший интерес в оценке отдаленных последствий противоопухолевого лечения пациентов детского возраста вызывает вопрос изучения вторых опухолей у данной категории больных. По данным литературы, частота вторых злокачественных новообразований у лиц, излеченных в детстве от гемобластозов, составляет 3,1%, солидных опухолей – 2,5% [8]. Развитие вторых опухолей после окончания лечения первой опухоли было отмечено у 8 (2,5%) лиц. У 3 (0,9%) больных были диагностированы злокачественные опухоли и у 5 (1,6%) – доброкачественные. Сроки появления вторых опухолей широко варьировали и составили от 8 мес до 25 лет (в среднем 8,5 года) после окончания лечения первой опухоли. Вторые злокачественные опухоли были представлены раком молочной железы (2 случая) и остеосаркомой верхней челюсти (1 случай).

Лечение вторых опухолей является большой проблемой в детской онкологии. Результаты терапии остаются неудовлетворительными. Резистентное течение и прогрессирование вторых опухолей в нашем исследовании было отмечено в 40% наблюдений.

Вторые опухоли доброкачественной природы у лиц, в детстве получивших лечение по поводу злокачественной опухоли, развились у 5 (1,6%) пациентов: по 1 случаю доброкачественной опухоли брюшной полости, аденома подчелюстной области, остеомы поясничных позвонков и 2 случая фиброаденомы молочной железы.

Весьма актуальным в изучении отдаленных последствий противоопухолевого лечения детей представляется анализ показателей здоровья потомства лиц, в детстве излеченных от злокачественных опухолей. Он был проведен в 23 семьях. В каждой из семей одному из родителей в детстве проводилось лечение по поводу злокачественной опухоли торакоабдоминальной локализации (табл. 11). Распределение родителей по полу составило 1:10 (мужчин было 2, женщин – 21).

Таблица 7. Патологические изменения со стороны мочевыделительной системы у лиц, излеченных от билатеральной нефробластомы

| Вид патологии | Число пациентов | |
|---------------------------|-----------------|------|
| | абс. | % |
| Пиелонефрит | 1 | 7,7 |
| Конкременты в лоханке | 1 | 7,7 |
| Угнетение функции почки | 5 | 38,4 |
| Метаболическая нефропатия | 3 | 23,1 |
| Сочетанная патология | 3 | 23,1 |
| Всего | 13 | 100 |

Таблица 8. Локализация нейробластомы

| Локализация | Число пациентов | |
|-------------------------|-----------------|------|
| | абс. | % |
| Заднее средостение | 13 | 13,1 |
| Внеорганный забрюшинный | 46 | 46,5 |
| Надпочечник | 37 | 37,4 |
| Малый таз | 3 | 3,0 |
| Всего | 99 | 100 |

Среди злокачественных опухолей, по поводу которых один из родителей в детстве получал лечение, преобладали нефробластомы – 18 (78,3%).

В 23 семьях родились 27 детей (мальчиков – 12 и девочек – 15). Несмотря на отягощенный анамнез, связанный с проведенным противоопухолевым лечением в детстве, показатели здоровья рожденных детей были высокими. Так, доношенным родился 21 (78%) ребенок, оценка по шкале Апгар составила 8–9 баллов у 20 (74%) детей. Осложнения течения перинатального периода отмечены у 9 (33%) детей. С одинаковой частотой (7,4%) встречались внутриутробная гипоксия и родовая травма. Детский церебральный паралич был диагностирован у 1 (3,7%) ребенка. Важно отметить, что частота перинатальных осложнений в наблюдаемой группе оказалась сопоставима с таковой в семьях, в которых родителям в детстве не проводилось лечение по поводу злокачественной опухоли.

В течение всего периода наблюдения за состоянием здоровья детей практически здоровыми оказались 9 (33%) человек, что оказалось сопоставимым с официальными данными состояния здоровья детского населения России.

Наибольший научный интерес представляет проблема развития злокачественных опухолей у потомства лиц, в детстве излеченных от онкопатологии. В нашем исследовании период наблюдения за состоянием здоровья потомства лиц, в детстве излеченных от злокачественных опухолей, составил от 1,5 мес до 15 лет. Злокачественные опухоли за это время развились у 2 детей, что составило 7,4% от всех родившихся детей в семьях, где один из родителей был в детстве изле-

Таблица 9. Характеристика методов лечения нейробластомы

| Вид лечения | Число пациентов | | | |
|--|-----------------|------|---------------|------|
| | 1979–1996 гг. | | 1997–2015 гг. | |
| | абс. | % | абс. | % |
| Только оперативное | 6 | 6,1 | 8 | 8,1 |
| Предоперационная ПХТ + операция + послеоперационная ПХТ | 5 | 5,0 | 14 | 14,1 |
| Операция + ПХТ + лучевая терапия | 19 | 19,2 | 16 | 16,2 |
| Операция + ПХТ | 3 | 3,0 | 9 | 9,1 |
| Предоперационная ПХТ + операция + послеоперационная химиолучевая терапия | 2 | 2,0 | 15 | 15,2 |
| Только ПХТ | 0 | 0 | 1 | 1,0 |
| Самопроизвольная регрессия опухоли | 1 | 1,0 | 0 | 0 |
| Всего | 99 (100%) | | | |

Таблица 10. Состояние физического здоровья и спектр патологических изменений со стороны органов и систем у излеченных от нейробластомы пациентов

| Параметр | Число пациентов | | | |
|--|-----------------|------|---------------|------|
| | 1979–1996 гг. | | 1997–2015 гг. | |
| | абс. | % | абс. | % |
| Частые острые респираторно-вирусные инфекции | 2 | 2,0 | 6 | 6,1 |
| Патология опорно-двигательного аппарата | 12 | 12,1 | 4 | 4,0 |
| Гипотиреоз | 1 | 1,0 | 2 | 2,0 |
| Постлучевой гипогонадизм | 2 | 2,0 | 1 | 1,0 |
| Остаточная опухоль | 2 | 2,0 | 1 | 1,0 |
| Отставание в физическом развитии | 0 | 0 | 8 | 8,1 |
| Гидронефроз | 1 | 1,0 | 2 | 2,0 |
| Вторично сморщенная почка | 1 | 1,0 | 1 | 1,0 |
| Пиелонефрит | 0 | 0 | 6 | 6,1 |
| Грыжа купола диафрагмы | 0 | 0 | 1 | 1,0 |
| Постлучевые изменения легких | 0 | 0 | 1 | 1,0 |
| Вторая опухоль | 1 | 1,0 | 0 | 0 |
| Гипоплазия молочной железы | 0 | 0 | 3 | 3,0 |
| Сочетанная патология | 14 | 14,1 | 11 | 11,1 |
| Практически здоровы | 0 | 0 | 7 | 7,1 |
| Всего | 99 (100%) | | | |

чен от злокачественного новообразования. В 1 (5,5%) случае была диагностирована нефробластома и у 1 (5,5%) ребенка – первичная нейроэктодермальная опухоль малого таза.

Полученные нами данные позволили констатировать тот факт, что состояние здоровья потомства лиц, в детстве излеченных от злокачественных новообразований, вполне удовлетворительное. Отклонения и нарушения здоровья сопоставимы с таковыми в семьях с неотягощенным родительским онкологическим анамнезом. Тем не менее мониторинг состояния здоровья должен начинаться пренатально, продолжаться в период новорожденности и на каждом этапе развития ребенка.

Таким образом, совершенствование подходов в лечении опухолей торакоабдоминальной локализации способствовало увеличению числа выздоровевших пациентов. Так, при нефробластоме с годами увеличивалось число больных, кому удавалось выполнить органосохраняющее лечение; уменьшалась СОД лучевой терапии, что способствовало уменьшению частоты скелетных нарушений с 11,5% в 1-й группе больных до 3,9% – во 2-й. С другой стороны, модификация и интенсификация режимов ПХТ, происходящие с годами, привели к увеличению частоты случаев сочетанной почечной патологии – с 5,3 до 21,5% и эндокринопатий – с 2,4 до 6,7% в 1 и 2-й группах соответственно. Тем не менее число условно здоровых лиц возросло с 5,3% в 1-й группе больных до 12% – во 2-й.

У лиц, в детстве излеченных от опухолей печени, основные побочные отдаленные эффекты лечения были отмечены со стороны пищеварительной системы: хронические гастродуодениты и панкреатодуодениты встречались с одинаковой частотой – 25 и 16% в 1 и 2-й группах пациентов соответственно.

Среди пациентов, излеченных от нейробластомы, в 12,1% случаев диагностирована патология опорно-двигательного аппарата, включая остеопороз. Сочетанная патология, характеризующаяся патологическими изменениями со стороны нескольких органов и систем, была выявлена у 14,1% пациентов 1-й группы.

Таблица 11. Спектр злокачественных опухолей, от которых в детстве были излечены родители

| Вариант злокачественной опухоли | Число пациентов | |
|---------------------------------|-----------------|------|
| | абс. | % |
| Нефробластома | 18 | 78,3 |
| Нейробластома | 4 | 17,4 |
| Гепатобластома | 1 | 4,3 |
| Всего | 23 | 100 |

Вторые злокачественные опухоли у лиц, в детстве излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации, были диагностированы в 0,9% случаев, доброкачественные – в 1,6%. Сроки возникновения вторых опухолей составили от 8 мес до 25 лет.

Состояние здоровья потомства в семьях, где один из родителей в детстве был излечен от злокачественной опухоли торакоабдоминальной локализации, оказалось сопоставимым с таковым в семьях без отягощенного онкологического анамнеза у родителей. Доношенными родились 78% детей, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов.

Следовательно, изучение катамнеза лиц, в детстве излеченных от опухолей торакоабдоминальной локализации, позволяет прогнозировать возможные осложнения и разрабатывать индивидуальную реабилитацию пациентов. Полученные данные позволят сформировать персонифицированные программы наблюдения и определить круг смежных специалистов, наблюдение которых показано пациентам, излеченным в детстве от опухолей торакоабдоминальной локализации. Кроме того, с учетом отдаленных результатов лечения возможно дальнейшее совершенствование комплексных подходов в лечении данной гетерогенной группы опухолей.

Результаты, представленные для печати, являются итогом научного исследования, выполненного в учреждении в рамках госзадания по науке.

Литература/References

1. *Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д.Алиева, В.Г.Полякова, Г.Л.Менткевича, С.А.Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ, 2012. / Detskaja onkologija. Natsio-*

nal'noe rukovodstvo. Pod red. M.D.Alieva, V.G.Poliakova, G.L.Mentkevicha, S.A.Maiakovoï. M.: Izdatel'skaia gruppa RONTs, 2012. [in Russian]

2. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная Онкология*. 2015; 18 (1): 55–60. / Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F. et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. *Journal of Modern Oncology*. 2015; 18 (1): 55–60. [in Russian]
3. Berbegall AP, Bogen D, Pötschger U et al. Heterogeneous MYCN amplification in neuroblastoma: a SIOP Europe Neuroblastoma Study. *Br J Cancer* 2018. DOI: 10.1038/s41416-018-0098-6
4. Trobaugh-Lotrario AD, Chaiyachati BH, Meyers RL et al. Outcomes for patients with congenital hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (11): 1817–25. DOI: 10.1002/pbc.24655
5. Kosbinaga T, Takimoto T, Oue T et al. Outcome of renal tumors registered in Japan Wilms Tumor Study-2 (JWiTS-2): A report from the Japan Children's Cancer Group (JCCG). *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (7): e27056. DOI: 10.1002/pbc.27056. Epub 2018 Apr 6
6. Рябов. А.Б. Современная стратегия детской торако-абдоминальной онкохирургии. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2012. / Riabov. A.B. Sovremennaiia strategiiia detskoi torako-abdominal'noi onkokirurgii. Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. M., 2012. [in Russian]
7. Заева Г.Е., Синягина Ю.В., Моисеенко Е.И., Сухановская Е.Н. Катамнез пациентов, в детстве излеченных от онкологических заболеваний. *Материалы XVII Российского онкологического конгресса*. Москва, 12–14 ноября 2013. / Zaeva G.E., Siniagina Yu.V., Moiseenko E.I., Sukhanovskaia E.N. Katamnez patsientov, v detstve izlechennykh ot onkologicheskikh zabolevaniy. *Materialy XVII Rossiiskogo onkologicheskogo kongressa*. Moskva, 12–14 noiabria 2013. [in Russian]
8. Вололин Н.Н., Касаткин В.Н., Цейтлин Г.Я. и др. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. *Онкогематология*. 2015; 1. / Vololin N.N., Kasatkin V.N., Tseitlin G.Ia. i dr. Strategiiia mediko-psikhologo-sotsial'noi reabilitatsii detei s gematologicheskimi i onkologicheskimi zabolevaniiami. *Onkogematologiiia*. 2015; 1. [in Russian]
9. Isbida Y, Maeda M, Adachi S et al. Secondary cancer after a childhood cancer diagnosis: viewpoints considering primary cancer. *Int J Clin Oncol* 2018. DOI: 10.1007/s10147-018-1303-6

Сведения об авторах

Михайлова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, зав. научно-консультативным отд-нием НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». E-mail: astra-sn@mail.ru

Заева Галина Евгеньевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-консультативного отд-ния НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Гавриленко Татьяна Федоровна – врач приемного отд-ния НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Синягина Юлия Владимировна – канд. мед. наук, врач научно-консультативного отд-ния НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»

Казанцев Анатолий Петрович – д-р мед. наук, зав. отд-нием опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»