

ISSN 1726-9768

Детская онкология

Теоретический и научно-практический журнал
доказательной медицины

Выходит 4 раза в год

Зарегистрирован в Министерстве по делам
печати, телерадиовещания и средств массовой
коммуникации

Свидетельство о регистрации
ПИ № 77-14042 от 29 ноября 2002 г.

Учредитель: ГУ Российский онкологический
научный центр имени Н.Н. Блохина РАМН

Главный редактор Л.А. Дурнов
Зам. главного редактора В.Г. Поляков
Ответственный секретарь Е.И. Бойченко

Редакционная коллегия:

И.В. Бондарь
А.Ф. Бровкина
Л.В. Валентей
С.К. Горелов
Н.М. Иванова
Н.А. Кошечкина
Г.Л. Менткевич
Е.И. Моисеенко
И.В. Нечушкина
А.И. Салтанов
Ю.Н. Соловьев
Н.А. Сусулева
Д.А. Торубарова
В.М. Чернов
О.И. Щербенко

Редакционный совет:

А.А. Баранов
М.Р. Богомильский
Н.П. Бочков
Н.Н. Ваганов
А.И. Воробьев
М.И. Давыдов
И.И. Дедов
В.И. Кулаков
Э.А. Степанов
М.Я. Студеникин
В.А. Тутельян
А.Д. Царьгородцев
А.Ф. Цыб

Адрес редакции:
115478 Москва, Каширское шоссе, 24
Тел.: (095) 324-44-88
Факс: (095) 323-58-55

Подписано в печать 10.02.2005. Формат
60x90/8. Бумага офсетная. Гарнитура
«SchoolBook». Печать офсетная. Уч-изд.
листов 4,5. Тираж 1000 экз.

Издательская группа РОНЦ
324-2479
publisher1@cancercenter.ru
115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24.

При перепечатке ссылка
на «Детскую онкологию» обязательна



Детская онкология Pediatric oncology

теоретический и научно-практический
журнал доказательной медицины

№ 1/2005

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ СИСТЕМ В СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ УЧРЕЖДЕНИЯ	
<i>Березин К. А.</i>	3
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ВНУТРЕННЕЙ ПОВЕРХНОСТИ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ ПЛЕЧА С ТЕРАТОИДНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ — НЕЗРЕЛАЯ ТЕРАТОМА ИЛИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ НЕРВНОГО ВЛАГАЛИЩА? КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	
<i>Вальков А. Ю., Рождественский Д. В., Хармс Д., Турабов И. А.</i>	6
МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ МЕДУЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	
<i>Козлова В. М., Амосенко Ф. А., Шишков Р. В., Пименов Р. И., Зайцева Л. А., Бржезовский В. Ж., Гарькавцева Р. Ф., Поляков В. Г.</i>	11
ПЕРВИЧНАЯ ПОДДИАФРАГМАЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ	
<i>Колыгин Б. А.</i>	16
ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОСТЕЙ У ДЕТЕЙ	
<i>Матвеева И. И.</i>	20
НЕФРОБЛАСТОМА У ВЗРОСЛЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
<i>Роцин Д. А., Матвеев В. Б.</i>	26
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ СОЛИДНЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ (КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ). ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
<i>Рубанский М. А., Кошечкина Н. А., Лебедев В. И.</i>	33
ОПУХОЛЬ ЖЕЛТОЧНОГО МЕШКА С ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В ПЕЧЕНИ: ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
<i>Шабанов М. А., Пашков Ю. В., Сухарев А. В., Керимов П. А., Поляков В. Г.</i>	39
ПРОФИЛАКТИКА РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ	
<i>Шараева Т. Е., Салтанов А. И., Ордуханян З. С., Матинян Н. В., Бойченко Е. И.</i>	45
ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ	
<i>Поляков В. Г., Ушакова Т. Л.</i>	49
ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ	
<i>Попа А. В., Менткевич Г. Л.</i>	51

К. А. Березин

ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ СИСТЕМ В СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ УЧРЕЖДЕНИЯ

Московский государственный институт электроники и математики (Технический университет)

Резюме

В статье раскрывается концепция внедрения в современную медицину информационных технологий и телемедицинских систем для организации высокоэффективного обслуживания населения.

Ключевые слова: телемедицина, Интернет, удаленное консультирование, защита информации.

K. A. Berezin

PERSPECTIVITY OF INTRODUCTION OF TELEMEDICAL SYSTEMS IN MODERN MEDICAL ESTABLISHMENTS

Moscow state institute of electronics and mathematics (Technical university)

Abstract

The article is devoted to the concept of introduction in modern medicine of informational technologies and telemedical systems for the organization of highly effective service for population.

Key words: telemedicine, Internet, removed consultation, protection of information.

В конце XX в. началось резкое и глобальное развитие информационных технологий на всех уровнях науки и производства. Это положило начало новой эры информатизации и интеграции между различными областями науки. Основными достижениями стали глобализация и доступность новых информационных систем и, как пример, создание и распространение сети Интернет. Развитие Интернета связало между собой множество людей, обладающих огромным объемом знаний, что, в свою очередь, подтолкнуло развитие вышеупомянутых систем. В кратчайшие сроки крупнейшие научно-исследовательские институты во всем мире смогли оперативно обмениваться опытом друг с другом и заниматься совместными разработками. Новые горизонты развития телекоммуникационных систем обусловили плотную интеграцию и взаимодействие науки и производства. Данное явление не могло не отразиться на таком важном аспекте науки, как медицина. Результатом явилось появление и последующее развитие кардинально нового направления — телемедицины [2].

Телемедицина — это использование телекоммуникационных технологий для обеспечения медицинской информацией и медицинским обслуживанием потребителей, которые находятся на расстоянии от медицинского персонала. Этот термин используется в настоящее время как общее обозначение обеспечения консультаций и постановки диагноза на расстоянии. Телемедицина не является медицинской субдисциплиной (или субспециальностью), скорее это — вспомогательное средство для всех терапевтических и хирургических специальностей. Данное понятие включает все, начиная от телефонной системы и заканчивая высокоскоростными системами широкополосной передачи с использованием волоконной оптики, спутников или сочетания технологий наземной и спутниковой коммуникаций [1].

Становится ясно, что внедрение телемедицинских систем в современные лечебные учреждения — это будущее медицины. Внутренняя организация и техническое оснащение большинства поликлиник и больниц в нашей стране морально устарели. Это происходит по причине недофинансирования из

государственного бюджета и невозможности реорганизации внутренней структуры медицинских учреждений. Пациент, вынужденный пользоваться услугами поликлиник, старается по мере возможности избегать визитов в госучреждения и зачастую для получения быстрого обслуживания обращается в частные клиники. Понятно, что такое состояние дел не дает возможности для полноценного развития отечественных государственных медицинских учреждений. В результате финансовые средства граждан не попадают в Госбюджет, а оседают в бюджетах частных клиник. И как следствие, государственные медицинские учреждения не в состоянии проводить как своевременную модернизацию медицинского оборудования, так и поддержание нормального технического состояния клиник.

Единственно возможным путем решения сложившейся проблемы является совершенно новый подход к построению и модернизации государственных поликлиник и больниц, а именно — полная интеграция современных клиник с телемедицинскими системами [3].

В данный момент проводится множество работ по внедрению телемедицинских систем в клиники зарубежных стран [4]. Россия не отстает от своих зарубежных коллег и интенсивно исследует данную сферу медицины. Ряд российских компаний, среди которых «Стел компьютерные системы», ООО «МЕДКОР-2000», ЗАО «Тонлайн» и др., совместно с некоторыми НИИ (НЦХ РАМН, РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и др.) разрабатывает и внедряет телемедицинские системы, не имеющие аналогов в мире.

Как пример можно рассмотреть модель телемедицинского диагностического центра. В таком центре все диагностические кабинеты оснащены компьютерными рабочими станциями, соединенными с центральной, защищенной от несанкционированного доступа базой данных, хранящей всю информацию о больных, их диагнозе и лабораторных анализах. В свою очередь компьютерные рабочие станции соединены с диагностическим оборудованием (УЗВТ, КТ, ЭКГ, рентген, лабораторная аппаратура). Таким образом, врач, осуществляющий диагностику, в каждом конкретном случае обрабатывает данные, полученные с диагностических приборов в режиме реального времени, и дополняет своими предварительными заключениями. Для максимально объективной картины состояния больного врач использует информацию о результатах ранее проведенных обследований пациента из основной базы данных, после чего информация о новых результатах лабораторных исследований добавляется в историю болезни пациента.

При такой организации информационной системы телемедицинского диагностического центра нового поколения проблема очередей и потери медицинских данных пациента исключается. При обращении больного в регистратуру диагностического центра для его идентификации может быть использована личная пластиковая карточка, хранящая различную информацию о пациенте (например, паспортные данные, номер полиса медицинского страхования и т. д.) Информационная компьютерная система диагностического центра, контролируя нагрузку врачей, во избежание очередей равномерно распределяет пациентов в необходимые кабинеты.

Кроме того, важным преимуществом телемедицинского диагностического центра является возможность удаленного подключения к защищенной базе данных специалистов других клиник мира при помощи Интернета с использованием защищенного шифрованного соединения, не позволяющего просмотра информации посторонними лицами. Таким же способом можно будет осуществлять телемедицинские консилиумы необходимых специалистов разного профиля для определения тактики лечения больного в режиме реального времени. И это лишь малая часть потенциала, заложенного в телемедицинских системах будущего.

Применительно к существующей ситуации в сфере отечественной медицины, можно выделить несколько основных задач для создания телемедицинских диагностических центров:

- Разработка бюджетных телемедицинских систем массового потребления.
- Интеграция существующего медико-технического оборудования с современными телемедицинскими системами.
- Построение защищенных хранилищ и телекоммуникационных систем передачи личных данных пациентов, удовлетворяющих требованиям защиты информации.
- Обучение персонала клиник передовым медицинским, медико-техническим и телемедицинским технологиям.

В заключение следует отметить, что для осуществления поставленной цели требуются государственная стандартизация, сертификация и лицензирование новых медико-технических средств, развитие и совершенствование систем управления медицинскими учреждениями. Это, безусловно, потребует дополнительного финансирования новых проектов и, как следствие, явится эффективным вложением в будущее российской медицины.

Литература

1. *Камаев И. А., Леванов В. И., Сергеев Д. В.* Телемедицина: клинические, организационные, правовые, технологические, экономические аспекты: Учебно-методическое пособие / Под ред. И. А. Камаева. — Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия, 2001. — 98 с.

2. *Синицын В. Е., Морозов С. П.* Медицина в Интернете. Новые методы визуализации в медицине. — М.: ВИДАР, 2003. — 103 с.

3. *Goldberg M. A.* Telemedicine an overview // *Telemed. J.* — 1995. — Vol. 1, No. 1. — P. 20–25.

4. *Telemedicine: Fad or Future? Editorial* // *The Lancet.* — 1995. — Vol. 345, No. 89. — P. 42.

А. Ю. Вальков¹, Д. В. Рождественский², Д. Хармс³, И. А. Турабов¹

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ВНУТРЕННЕЙ ПОВЕРХНОСТИ СРЕДНЕЙ ТРЕТИ ПЛЕЧА С ТЕРАТОИДНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ — НЕЗРЕЛАЯ ТЕРАТОМА ИЛИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ НЕРВНОГО ВЛАГАЛИЩА? КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск

² Архангельская областная детская клиническая больница

³ Университет г. Киль (Германия)

Резюме

Мы представляем случай злокачественной опухоли средней трети плеча у мальчика 15 лет. Гистологическое строение опухоли соответствовало таковому незрелой тератомы, однако локализация опухоли оказалась уникальной: нам не удалось обнаружить в мировой литературе ссылок на тератомы конечностей. Это заставило усомниться в правильности первичного гистологического диагноза и предложить в качестве альтернативы злокачественную периферическую опухоль нервного влагалища с тератоидными чертами. Впрочем, если эта опухоль являлась ПОНВ, сочетание в ней трех видов эпителия и гиалинового хряща в качестве тератоидных компонентов также еще не было описано. В статье дан краткий обзор литературы по современным взглядам на патогенез тератом, а также других тератоидных детских опухолей. Высказывается мысль о возможности существования пограничных опухолей, при которых невозможно сделать полностью обоснованный диагностический выбор между *bona fide* тератомой и другими категориями опухолей с тератоидными чертами у детей.

Ключевые слова: незрелая тератома, злокачественная периферическая опухоль нервного влагалища, конечности, мягкие ткани.

A. Y. Valkov, D. V. Rozdestvenski, D. Harms, I. V. Turabov

UNDIFFERENTIATED MALIGNANT SOFT TISSUE TUMOR OF THE INNER MIDDLE PART OF LEFT HUMERUS WITH TERATOID FEATURES — IMMATURE TERATOMA OR MALIGNANT PERIPHERAL NERVE SHEATH TUMOR? CLINICO-ANATOMICAL ANALYSIS AND CONCISE REVIEW OF LITERATURE

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk

² The Arkhangelsk regional children's hospital

³ University of Kiel, Germany

Abstract

We present a case of malignant soft tissue tumor which was located in the inner middle part of left humerus in 15 year old boy. Histologically, a structure of the tumor corresponded to one of the immature teratoma. However, the location of that tumor appeared to be unique: we failed to find any report of teratoma located in limbs in the approachable literature. This has made the primary histological diagnosis questionable. Most probable diagnostic alternative was malignant peripheral nerve sheath tumor with teratoid features. Incidentally, if that tumor was MPNST, it was a unique one too: to our knowledge, the simultaneous combination of three kinds of epithelium and hyaline cartilage in MPNST has never been described before. We reviewed contemporary opinions on the derivation of teratomas and other pediatric tumors with teratoid characteristics. There expressed a supposition of probable existence of borderline pediatric teratoid tumors in which we can not distinguish with confidence between *bona fide* teratoma and other pediatric tumors with teratoid features.

Key words: immature teratoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, extremities, soft tissue.

Согласно современным представлениям, тератомы относятся к герминативно-клеточным опухолям. Наиболее вероятной клеткой — прогенитором тератомы является примордиальная герминальная клетка (сперматогоний или яйцеклетка), которая проходит через все стадии дифференцировки и дивергентного созревания. Развитие клеточной линии может остановиться на примордиальной стадии с образованием герминомы (семиномы) или на любой из последующих с формированием соответственно эмбрионального рака, опухоли эндодермального синуса, хориокарциномы или тератомы с ее спектром соматических компонентов. Другим вероятным предшественником тератомы, как экспериментально показали Н. Sobis и М. Vanderputte (1982), может быть также негерминальная низкодифференцированная стволовая клетка желточного мешка [8].

Сопоставление результатов нескольких крупных ретроспективных исследований, включавших в целом 780 тератом, проведенное Л. Р. Dehner [3], выявило, что 76 % этих опухолей поражали копчиковую область и половые железы. Оставшиеся 24 % были распределены в порядке убывания частоты в следующих органах и тканях: средостение, ЦНС, забрюшинное пространство, мягкие ткани шеи, голова (ротовая полость, глотка, орбиты), желудок, женский половой тракт, оболочки спинного мозга, мочевого пузыря, перикард, пуповина. Все эти локализации, особенно экстрагонадные, можно соединить одной прямой, которая будет проходить через среднюю линию тела.

Очевидно, на этом факте основана современная рабочая гипотеза происхождения тератом, которая гласит, что эта разновидность неоплазии возникает из примордиальных герминативных (или стволовых) клеток, оседающих по пути их миграции по осевому стержню из желточного мешка в область полового гребня [2]. Персистенция этих клеток вне полового гребня, и, соответственно, отсутствие нормального гуморального и клеточного окружения могут приводить к повышению риска их злокачественной трансформации [3].

Рассмотрим клинический случай.

Больной М., 15 лет, мальчик от 1-х срочных родов. Развивался нормально. Профилактические прививки — по календарю. Родители и младший брат здоровы.

Поступил в Областную детскую клиническую больницу г. Архангельска в мае 2003 г. с жалобами на наличие опухолевидного образования в области верхней трети левого плеча, которое мальчик обнаружил самостоятельно за 3 нед. до госпи-

тализации без предшествующего травматического или какого-то другого фактора. Опухоль увеличивалась в размерах, в связи с чем мальчик был госпитализирован в стационар.

При осмотре: в области верхней трети левого плеча пальпировалось образование округлой формы. Оно удалено в пределах здоровой ткани.

Макроскопически опухоль представляла собой частично окруженное псевдокапсулой овоидное узловатое образование неплотной консистенции размером 8×7×6 см. На разрезе она имела неоднородную структуру: на фоне преобладающей солидной слоистой ткани белого цвета обнаруживались желтоватые участки некроза, небольшие очаги кровоизлияния и кистозные образования. В гистологической картине доминирующим компонентом опухоли (рис. 1, а) являлись полиморфные одно- или двуядерные клетки средних размеров полигональной, иногда вытянутой формы с обильной светло-розовой или прозрачной цитоплазмой. Ядра клеток имели округлую или неправильную форму, с грубодисперсным хроматином и, иногда, с центрально расположенным ядрышком. Клетки образовывали поля или неотчетливо альвеолярные структуры, разделенные соединительнотканными перегородками с толстостенными сосудами. Опухоль характеризовалась отчетливым инфильтративным ростом с диффузной инвазией окружающей поперечнополосатой мышечной ткани (рис. 1, з). На этом фоне в ткани новообразования встречались glandулярные образования неопределенного типа, выстланные кубическим или цилиндрическим эпителием с варьирующим количеством бокаловидных клеток (рис. 1, г). В их просвете — слизь со слущенными эпителиальными клетками. Железы находились непосредственно среди полей основных клеток опухоли или, чаще, были отделены от них полосой миксоидной соединительной ткани типа эмбриональной мезенхимы. Кистозные полости были выстланы многослойным плоским эпителием фетального вида и часто сопровождалась субэпителиальными фолликулоподобными структурами (рис. 1, б), однако полностью сформированных волосяных фолликулов обнаружить не удалось. Кроме того, встречались мелкие нейробластические очаги, содержащие примитивные эпендимальные нервные трубочки и очажки зрелого гиалинового хряща (рис. 1, в).

Иммуногистохимически основные клетки опухоли экспрессировали виментин и белок S100 (рис. 1, д) и были десмин-негативны; многие нейроэндокринные клетки демонстрировали положительную реакцию на синаптофизин и хромогранин А. Реакции на плацентарную щелочную фосфатазу и α-фетопротеин негативны. Эпителиальные структуры экспрессировали панцитокератин и эпителиальный мембранный антиген (рис. 1, е, ж).

Как видно из описания, микроскопическое строение опухоли практически не оставляет сомнений в диагнозе незрелой тератомы.

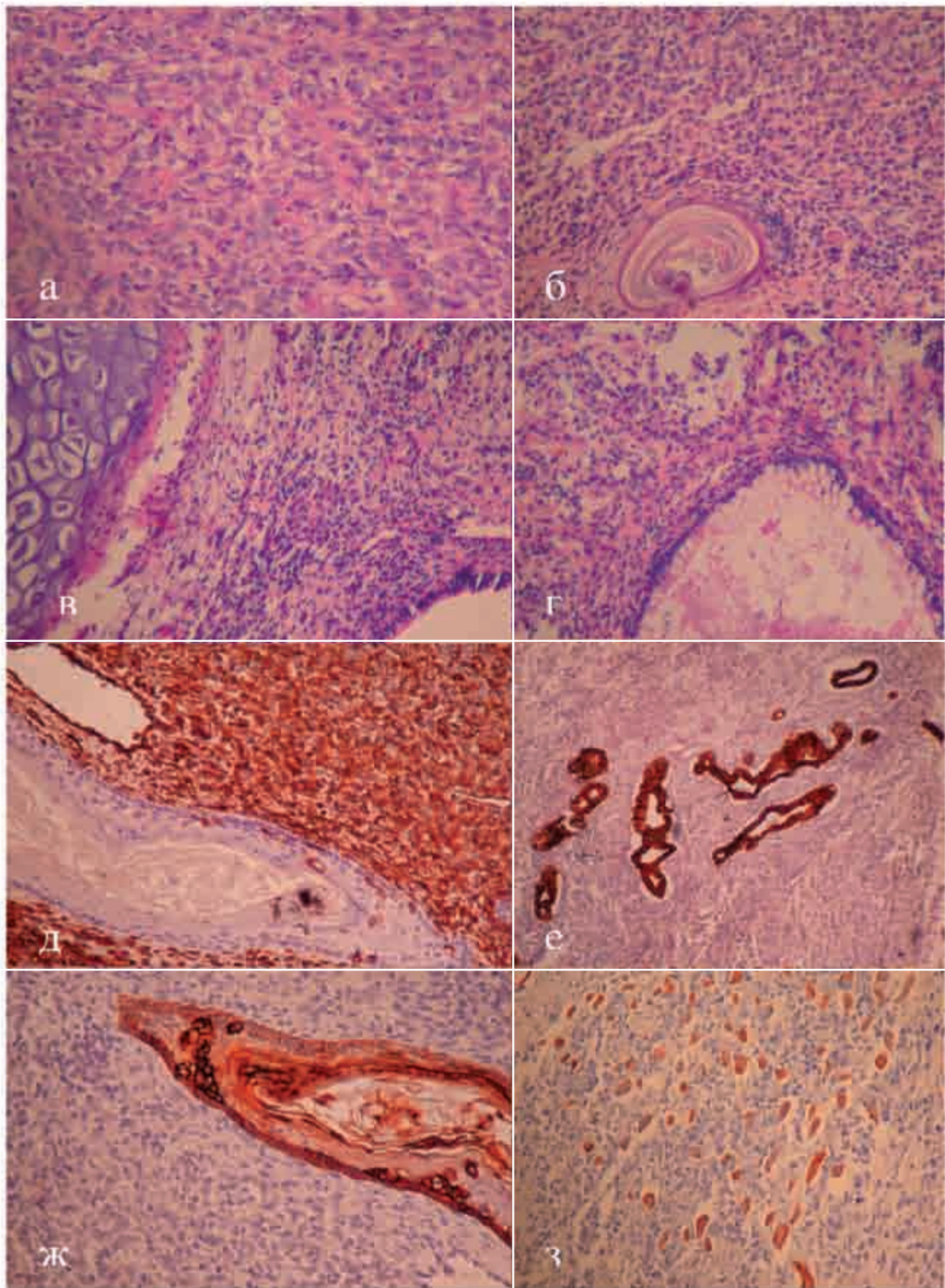


Рис. 1. Гистологическое строение и иммунофенотип опухоли:
a — преобладающий гистотип опухоли, Г+Э, $\times 600$; *б, в, г* — тератоидные элементы опухоли, Г+Э, $\times 150$; *д* — АВС анти-S100, $\times 150$; *е, ж* — АВС анти-панцитокератин, $\times 60$, $\times 150$; *з* — рецидив, инвазия опухоли в мышцу, АВС анти-десмин, $\times 150$

На 6-й день после операции в области послеоперационного рубца вновь появилось быстро растущее опухолевидное образование. После гистологического исследования, результат которого был расценен как сомнительный, проводилось лечение по программе терапии мягкотканых опухолей (протокол EVAIA). На фоне химиотерапии опухоль сократилась, по данным УЗИ, более чем на 50 %, однако через 2 нед. после окончания блока терапии вновь выросла до первоначальных размеров, подмышечные лимфатические узлы слева увеличились в размерах. По данным УЗИ (сентябрь 2003 г.): кортикальная пластинка плечевой кости просматривается плохо; в подмышечной области слева пальпируется патологический лимфатический узел размером 11×9 мм. При проведении РКТ выявлена картина, соответствующая метастатическому поражению подмышечных лимфатических узлов слева.

Учитывая выраженный рост опухоли, размер которой, по данным УЗИ, достиг 10×8×6 см, и ее метастазирование в прилежащие лимфатические узлы, 2.10.03 г. произведены экзартикуляция левого плеча и удаление пораженных лимфатических узлов.

Гистологически рецидив опухоли, как и ее метастазы в подмышечные лимфатические узлы, имел мономорфное строение, будучи представлен исключительно клетками основного компонента первичной опухоли. Однако альвеолярный паттерн здесь значительно преобладал над диффузным, придавая опухоли сходство с альвеолярной рабдомиосаркомой. Тем не менее иммуногистохимическое исследование не выявило экспрессии десмина (см. рис. 1, з). Отрицательными оказались и все прочие использовавшиеся при анализе первичной опухоли маркеры, за исключением S100 и виментина.

В послеоперационном периоде мальчику продолжена химиотерапия по вышеуказанной программе на фоне лучевой терапии ложа удаленных лимфатических узлов.

По данным обследования мальчика в мае 2004 г. (УЗИ послеоперационной области, брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенографическое исследование грудной клетки), признаков прогрессии заболевания не отмечается. На этом лечение было завершено, и в настоящее время мальчик находится под наблюдением детского онколога.

Тщательный обзор мировой литературы не позволил нам выявить ни одного описания тератомы, расположенной на конечностях. Лишь M. V. Durkin-Stamm и соавт. описали двух пациентов с макроскопической врожденной мальформацией нижних конечностей, которая содержала диспластическую/тератоматозную/онкопластическую ткань, впоследствии трансформировавшуюся в зло-

качественную опухоль, явившуюся причиной смерти обоих больных в возрасте около 1 года [4]. Авторы не дали детального описания опухолевой ткани, что затрудняет ее отождествление с незрелой тератомой.

В свете вышесказанного диагноз незрелой тератомы, казалось бы, очевидный в нашем случае, уже не выглядит столь бесспорным. Создававшаяся диагностическая ситуация вызывает ассоциации с бессмертным произведением Антуана де Сент-Экзюпери «Маленький принц»: «а не является ли эта шляпа удавом, проглотившим слона?» [1]. Наиболее реальной кандидатурой на роль такого «удава» нам представляется злокачественная периферическая опухоль нервного влагалища (ЗПОНВ), которая по многочисленным признакам является самым известным хамелеоном в семействе опухолей мягких тканей.

И действительно, ПОНВ, известные ранее как шванномы, могут содержать очаги хряща, кости, мышечной ткани (опухоль тритона), кисты, высланные различными видами эпителия, иметь различную дифференцировку [7, 11]. В пользу этого предположения свидетельствует также иммунофенотип опухоли (S100+, виментин+) и расположение ее поблизости от крупного нервного ствола. К тому же рецидив опухоли не содержал каких-либо тератоидных элементов. Вместе с тем нам не удалось обнаружить ни одного описания ПОНВ с одновременным наличием нескольких разновидностей эпителиальных тканей и очагов хряща.

Проблема дифференциальной диагностики между тератомами и опухолями, имитирующими их, ненова и порой оказывается неразрешимой. Если следовать определению Gonzales-Crussi [5], который тератомой называет опухоль из плюрипотентных клеток, как правило, с дивергентной дифференцировкой, к этой категории следует также отнести опухоль Вильмса и гепатобластому, тридермальные образцы которых действительно предлагали называть тератоидными [9, 6]. Другими примерами являются тератоидная медуллоэпителиома глаза, опухоль из клеток Сертолли и Лейдига и, конечно, ПОНВ.

Вероятно, должны быть выделены пограничные опухоли, при которых невозможно сделать полностью обоснованный диагностический выбор. Louis Dehner [3], ретроспективно оценивая большое количество тератом и опухолей с тератоидными характеристиками, задает риторический, по-видимому, вопрос: существуют ли ясные различия между *bona fide* тератомой и другими категориями опухолей с тератоидными чертами у детей? Вслед за этим всемирно известным детским онкоморфологом подобный вопрос задаем и мы.

В любом случае описанная выше опухоль уникальна. Если считать ее незрелой тератомой, то это первый известный случай возникновения тератомы на конечности и текущая теория происхождения тератом получает серьезный контраргумент. Если же это ЗПОНВ, ее тератоидные характеристики имеют ранее не описанное сочетание.

Литература

1. *де Сент-Экзюпери А.* Избранное. / Пер. с фр. М. Л. Галлая. — М.: Правда, 1987. С. 376.
2. *Brown N. J.* Teratomas and yolk sac tumors // *J. Clin. Pathol.* — 1976. — Vol. 29. — P. 1021.
3. *Dehner L. P.* Gonadal and extragonadal germ cell neoplasms — teratomas in childhood. In: *Pathology of Neoplasia in Children and Adolescents* / Ed. J. L. Benningston. — WB Saunders Comp., 1986. P. 282–307.
4. *Durkin-Stamm M. V., Gilbert E. F., Ganick D. J., Opitz J. M.* An unusual dysplasia-malformation-cancer syndrome in two patients // *Am. J. Med. Genet.* — 1978. — Vol. 1(3). — P. 279–289.
5. *Gonzales-Crussi F.* Extragonadal teratomas. *Atlas of tumor pathology. Second series.* — Washington DC: AFIP, 1982.
6. *Misugi K., Reiner C. B.* A malignant true teratoma of liver in childhood // *Arch. Pathol.* — 1965. — Vol. 80. — P. 409.
7. *Sanguenza O. P., Requena L.* Neoplasms with neural differentiation: a review. Part II: Malignant neoplasms // *Am. J. Dermatopathol.* — 1998. — Vol. 20(1). — P. 89–102.
8. *Sobis H., Vanderputte M.* Development of teratomas from yolk sac of genetically sterile embryos // *Develop. Biol.* — 1982. — Vol. 92. — P. 553.
9. *Variend S., Spicer R. D., McKinnon A. E.* Teratoid Wilms's tumor // *Cancer.* — 1984. — Vol. 53. — P. 1936.
10. *Woodruff J. M.* Peripheral nerve tumors showing glandular differentiation (glandular schwannomas) // *Cancer.* — 1976. — Vol. 37(5). — P. 2399–2413.
11. *Yamamoto T., Minami R., Ohbayashi C. J.* Subcutaneous malignant epithelioid schwannoma with cartilaginous differentiation // *Cutan. Pathol.* — 2002. — Vol. 29(6). P. 382–383.

*В. М. Козлова², Ф. А. Амосенко³, Р. В. Шишков¹, Р. И. Пименов¹, Л. А. Зайцева¹,
В. Ж. Бржезовский², Р. Ф. Гарькавцева², В. Г. Поляков¹*

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПРИ МЕДУЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

² НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,

³ ГУ МГНЦ РАМН, Москва

Резюме

Представлены клиническое, генеалогическое и молекулярное исследования больной с медуллярным раком щитовидной железы (МРЦЖ) и ее родственников. Методом ДНК-анализа протоонкогена RET выявлена герминальная мутация гена, характерная для синдрома МЭН 2А, у больной и у двух ее родственников. У последних установлена доклиническая стадия МРЦЖ и проведена тиреоидэктомия на ранней стадии онкологического процесса.

Ключевые слова: протоонкоген, синдромы МЭН 2-го типа, доклиническая диагностика рака.

*Kozlova V.M.², Amosenko F.A.³, Shishkov R.V.¹, Pimenov r.I.¹, Zaytseva L.A.¹,
Brzhezovsky V.Z.², Polyakov V.G.¹, Garkavtseva R.F.²*

MEDICAL GENETIC COUNSELLING OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA

¹ Department of Children Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, RAMS

² Department of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, RAMS

³ Research Centre of Medical Genetics, RAMS

Abstract

Clinical, genealogic and molecular researches of the patient with medullary thyroid carcinoma (MTC) and her relatives are submitted. Germ-line mutation of the RET proto-oncogene characteristic for the syndrome MEN 2A is revealed at the patient and at her two relatives by the method of the DNA-analysis. The presymptomatic stage of MTC was discovered at two relatives of the patient and thyroidectomy was performed at an early stage of oncological process.

Key words: proto-oncogene, syndromes MEN type 2, presymptomatic diagnostics of a cancer.

Молекулярно-генетические исследования последнего десятилетия внесли большой вклад в систему противораковой медицины. Открываются возможности для ранней диагностики предрасположенности к определенным формам рака. Одним из таких злокачественных заболеваний является медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ), образующийся из кальцитонинпродуцирующих С-клеток щитовидной железы. На долю этой опухоли приходится 5–10 % всех гистологических вариантов рака данной локализации. Примерно в 25–30 % случаев МРЦЖ является частью генетических синдромов множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН 2), наследуемых по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью.

В основе этих синдромов лежат герминальные мутации в протоонкогене RET, локализованном на длинном плече хромосомы 10 (10q11. 2). Продуктами гена RET являются тирозинкиназы рецепторного типа, которые участвуют в контроле пролиферации, миграции и/или дифференцировке клеток нейрального гребня. Молекула RET-белка включает экстраклеточный домен, гидрофобный трансмембранный домен и цитоплазматический домен с тирозинкиназной активностью. Мутации, ассоциированные с синдромами МЭН 2, превращают нормальный протоонкоген RET в доминантный трансформирующий онкоген.

Особенностью клинического проявления синдромов МЭН 2 является их фенотипичес-

кий полиморфизм, выраженный тремя типами заболевания: синдром МЭН 2А, синдром МЭН 2Б и семейный медуллярный рак щитовидной железы (СМРЦЖ). Для больных с синдромом МЭН 2А помимо МРЦЖ характерно наличие феохромоцитомы и гиперплазии/аденомы паращитовидных желез. При МЭН 2Б наблюдаются те же неоплазии, что и при МЭН 2А. Кроме того, для больных с синдромом МЭН 2Б характерны марфаноподобное телосложение, полные губы, прогнатия, невриномы слизистых губ, щек, языка (рис. 1), конъюнктивы. Также отмечаются ганглионевриномы желудочно-кишечного тракта, мегаколон, проявляющиеся тяжелым запором в раннем детском возрасте. Особенности фенотипа позволяют заподозрить синдром в возрасте до 1 года. Для больных СМРЦЖ характерен только медуллярный рак щитовидной железы. Такой выраженный фенотипический полиморфизм коррелирует с определенной локализацией мутаций в гене RET, например: мутации в кодоне 634 (экзон 11) наиболее часты при МЭН 2А с гиперплазией паращитовидных желез, мутации в кодонах 768 (экзон 13) и 804 (экзон 14) гена RET ассоциированы только с СМРЦЖ, а мутация в кодоне 918 (экзон 16) обнаруживается только у пациентов с МЭН 2Б.



Рис. 1. Невриномы слизистой оболочки губ и языка при синдроме МЭН 2Б

МРЦЖ при синдромах МЭН 2 имеет ряд клинических особенностей. Вначале возникает гиперплазия С-клеток, а затем злокачественная опухоль. Как правило, участки гиперплазии и опухоли носят полифокусный характер, занимают обе доли. Наиболее ранний (дошкольный) возраст возникновения злокачественной опухоли с ранним метастазированием в регионарные лимфатические узлы наблюдается при синдроме МЭН 2Б. Менее агрессивна медуллярная карцинома протекает при СМРЦЖ и может проявиться в возрасте 30–40 лет. При синдроме МЭН 2А МРЦЖ чаще формируется в раннем школь-

ном возрасте, а риск развития медуллярной карциномы составляет 100 %. Важнейшим биохимическим маркером медуллярной карциномы является кальцитонин, повышение его содержания в сыворотке крови — в 100 раз и более. При гиперплазии С-клеток его увеличение можно обнаружить при стимуляционной пробе с пентагастрином. Однако показатели уровня кальцитонина не всегда информативны.

Феохромоцитома при синдроме МЭН 2А развивается в 50 % случаев, а при синдроме МЭН 2Б — более чем в 70 %. Феохромоцитома чаще бывает двусторонней, полифокусной, расположена в надпочечниках, но наблюдается и вненадпочечниковая локализация. Чаще всего опухоль развивается в возрасте 20–40 лет. Биохимические маркеры феохромоцитомы — увеличение уровня катехоламинов, ванилилминдальной кислоты в моче и сыворотке крови. Феохромоцитома может секретировать и другие вещества (серотонин, кальцитонин, АКТГ и др.), что затрудняет ее диагностику. Учитывая особенности течения МРЦЖ и феохромоцитомы, методом выбора оперативного лечения является эктомия пораженного органа.

Гиперплазия/аденома паращитовидных желез при синдроме МЭН 2А обнаруживается примерно у 20–30 % пациентов, при синдроме МЭН 2Б данная патология встречается крайне редко.

Для иллюстрации течения синдромальной формы МРЦЖ приводим наше наблюдение.

Больная М. (рис. 2, III-1) поступила в НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в возрасте 14 лет с жалобами на увеличение щитовидной железы в течение 8–10 мес. При пальпации: щитовидная железа расположена обычно, в нижнем полюсе правой доли пальпируется узел каменистой плотности размером 3,5×3,0 см, контуры его бугристые, неровные. В средних и нижних отделах левой доли пальпируется узел каменистой плотности размером 2,5×1,5 см. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Телосложение правильное, высокий рост — 186 см. Кожа и слизистые чистые. Функция желудочно-кишечного тракта без особенностей.

УЗИ щитовидной железы и лимфатических узлов шеи: тиреоидная ткань диффузно неоднородна; в правой доле в нижнем полюсе определяется конгломерат слившихся между собой узлов преимущественно паренхиматозной плотности размером 3,3×1,7×2,8 см. Контуры бугристые, неровные. В нижнем полюсе и средних отделах левой доли определяются слившиеся узлы общим размером 2,3×1,5×1,5 см с гиперэхогенными включениями. Общий объем 28,9 см³ (N = 5,6–10,9 см³). Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

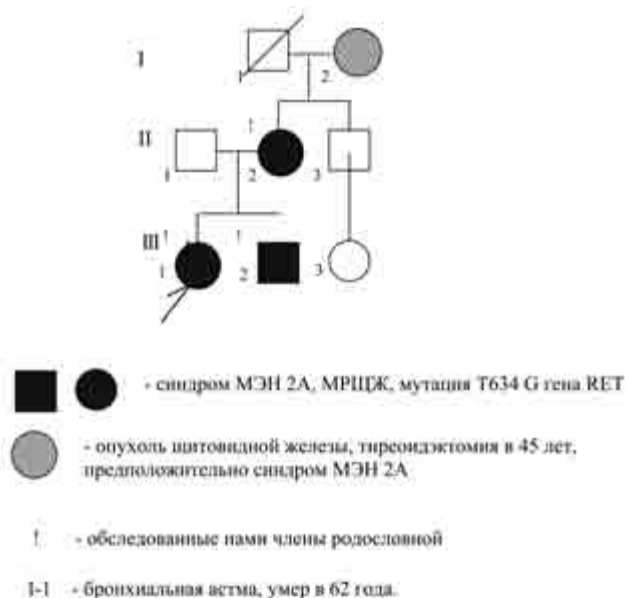


Рис. 2. Родословная семьи М. бная астма, умер в 62 года

Заключение: картина многоузлового зоба, опухолевое поражение правой и левой долей щитовидной железы.

Уровень гормонов щитовидной железы и паратгормона — в пределах нормы. Уровень кальцитонина — 1716 пг/мл ($N = 0-20$ пг/мл).

Цитологическая картина при пункции узлов щитовидной железы соответствует раку, вероятнее всего, медуллярному.

УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза: лимфатические узлы не увеличены; печень, почки, надпочечники, селезенка — без очаговых изменений.

Рентгенография грудной клетки: патологии не выявлено.

В родословной: мать (рис. 2, II-2), 39 лет, страдает бронхиальной астмой, 2 года назад проводилось УЗИ щитовидной железы: тиреоидная ткань диффузно неоднородна, объем в пределах нормы, гормоны щитовидной железы в норме, АД в норме; брат (рис. 2, III-2), 12 лет, страдает хроническим гастритом; бабушка (рис. 2, I-2) по материнской линии, 72 года, страдает гипертонией, удалена щитовидная железа в возрасте 45 лет, со слов — по поводу опухоли (медицинских документов нет).

Учитывая данные родословной и подозрение на медуллярный рак, взят анализ крови у больной и ее матери для ДНК-диагностики гена RET, ответственного за синдромальную форму рака.

Проведено оперативное лечение в объеме тиреоидэктомии, фасциально-футлярного иссечения лимфатических узлов и клетчатки шеи с обеих сторон. При гистологическом исследовании: в обеих долях щитовидной железы узлы имеют строение С-клеточного рака, дольчатого строения, с инфильтрирующим ростом в окружающие ткани. В двух лимфатических узлах (паратрахеальном и прела-

рингеальном) — метастазы рака подобного строения. В послеоперационном периоде девочке была проведена лучевая терапия на область шеи СОД = 54 Гр. После оперативного лечения уровень базального кальцитонина в сыворотке крови больной составил 8,6 пг/мл.

При ДНК-анализе в клетках крови больной и ее матери в ходе SSCP-анализа с последующим секвенированием обнаружена гетерозиготная мутация TGC→GGC в кодоне 634 экзона 11 гена RET. Выявленная мутация приводит к замещению цистеинового аминокислотного остатка в цистеин-обогатенном экстраклеточном домене RET-белка на глицин. Согласно данным литературы, подобная мутация ассоциируется с синдромом МЭН 2А, в российской популяции встречается относительно редко. Наиболее часто у российских пациентов с синдромом МЭН 2А (более 50 % случаев) выявляется мутация TGC→CGC в кодоне 634, приводящая к замене цистеинового аминокислотного остатка на аргинин.

В связи с установленной мутацией гена RET мать больной была направлена в НИИ КО ГУ РОНЦ для клиничко-биохимического обследования: при пальпации регионарные лимфатические узлы шеи не увеличены, в проекции щитовидной железы узловые образования не определяются. Кальцитонин — 40 нг/л ($N = 0-20$ нг/л). УЗИ щитовидной железы: в правой доле железы имеется узелок до 0,8 см. Цитологическое исследование при пункции узелка: подозрение на опухолевое поражение. Патологии надпочечников не выявлено. Проведена тиреоидэктомия, при гистологическом исследовании в обеих долях определяются узелки до 1 см, имеющие строение медуллярного рака с амилоидозом стромы на фоне С-клеточной гиперплазии.

В течение 3 лет мать не решалась обследовать сына, считая его здоровым. Бабушка (рис. 2, I-2) и брат матери (рис. 2, II-3) от генодиагностики отказались. Однако наличие опухоли щитовидной железы и генеалогические данные дают основание предположить синдром МЭН 2А и у бабушки пробаанда. При настойчивом неоднократном объяснении о высоком риске наследования данного синдрома и смысле ДНК-анализа мать дала согласие на обследование сына в возрасте 15 лет. При молекулярном исследовании гена RET у него также выявлена мутация TGC→GGC в кодоне 634 экзона 11, характерная для синдрома МЭН 2А. При пальпации регионарные лимфатические узлы шеи не увеличены, в проекции щитовидной железы узловых образований не определяется. Кальцитонин в динамике: 29,3 пг/мл, через 4 мес. — 98,0 пг/л. Катехоламины мочи в пределах нормы. УЗИ щитовидной железы: выявлены очаги диффузных уплотнений, объем железы в пределах нормы. УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства: лимфатические узлы не увеличены; печень, почки, надпочечники, селезенка —

без очаговых изменений. Несмотря на отсутствие клинических данных за наличие опухолевого поражения щитовидной железы, учитывая высокий риск МРЦЖ при выявленном синдроме МЭН 2А, с целью профилактики рака проведена тиреоидэктомия с иссечением лимфатических узлов центральной клетчатки шеи и биопсией лимфатического узла слева. Гистологическое исследование: узел правой доли щитовидной железы 1 см в диаметре, узел левой доли — 0,7 см, оба узла имеют строение медуллярного рака; кроме того, встречаются очаги С-клеточной гиперплазии. В лимфатических узлах метастазы не обнаружены. В послеоперационном периоде проведена лучевая терапия на область шеи СОД = 56 Гр.

Таким образом, предполагаемая профилактическая тиреоидэктомия в данном случае явилась лечебной, подтвердив целесообразность хирургического лечения на доклинической стадии рака.

Медико-генетическое консультирование с применением молекулярного исследования позволило не только уточнить этиологию медуллярного рака, но и выявить бессимптомных носителей мутации гена RET, ассоциированной с синдромом МЭН 2А у матери и брата больной, и провести своевременное лечение их на ранней стадии онкологического процесса. При прогнозировании здоровья данная семья включена в группу риска с целью диспансерного наблюдения и систематического обследования больных у онколога и эндокринолога в связи с высоким риском развития феохромоцитомы. Особенно это важно в случаях планирования операции или беременности и родов, т. к. при синдромах МЭН 2 феохромоцитомы может иметь длительный период бессимптомного течения. Своевременное выявление и оперативное лечение феохромоцитомы поможет избежать катехоламинового криза в стрессовых ситуациях. Учитывая тип наследования синдромов МЭН 2, вероятность данного заболевания у потомства больных составляет 50%. Выявленная мутация в гене RET дает возможность дородовой диагностики носителей онкопатологической мутации и тем самым планировать рождение здорового потомства.

Идентификация RET-мутаций у родственников — основа для формирования групп риска с целью выявления потенциально больных до появления у них клинико-биохимических признаков развития медуллярного рака щитовидной железы. Оправданной тактикой для носителей RET-мутаций, ассоциированных с синдромами МЭН 2, является профилактическая тиреоидэктомия с последующей заместительной терапией, тем самым достигается предупреждение риска возникновения рака. Большинство зарубежных специалистов рекомендуют проводить эту операцию до 5-летнего возраста в семьях с МЭН 2А и еще раньше — в семьях с МЭН 2Б, поскольку при МРЦЖ у детей именно в этом возрасте могут возникать метастазы. Канадские и французские хирурги ре-

комендуют тиреоидэктомию больным МЭН 2А и МЭН 2Б даже при нормальном уровне кальцитонина. В случае с СМРЦЖ (менее агрессивной формы синдрома МЭН 2) вопрос о сроках проведения операции следует решать индивидуально.

Медико-генетическое консультирование по прогнозу здоровья в подобных случаях является непростой задачей. Возникает ряд этических проблем. Согласно международным нормам, доклиническое генетическое тестирование взрослых должно быть добровольным, детей для ранней диагностики при наличии методов лечения в интересах их здоровья — обязательным. Выявленные в результате тестирования лица — носители патологических генов должны получить генетическую консультацию для исчерпывающей информации о заболевании, методах лечения, возможностях дородовой диагностики, социальной поддержке и психологической помощи.

Таким образом, ДНК-анализ гена RET — высокоинформативный и надежный метод дифференциальной диагностики наследственных и спорадических форм медуллярной карциномы, в т. ч. доклинической и дородовой диагностики в семьях, отягощенных МРЦЖ. Тестирование гена RET необходимо проводить всем лицам с медуллярной карциномой и невриномами слизистых для своевременной диагностики наследственной предрасположенности к синдромам МЭН 2. Такой подход повышает эффективность клинико-генетического мониторинга за лицами — носителями онкопатологических генов среди родственников больных с целью ранней диагностики, своевременного лечения и профилактики рака.

Литература

1. Амосенко Ф. А., Калинин В. Н., Козлова В. М., Любченко Л. Н., Казубская Т. П., Гарькавцева Р. Ф. Мутации в протоонкогене RET у больных с медуллярным раком щитовидной железы и возможности доклинической диагностики и профилактического лечения носителей этого заболевания // Вестник ОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2000. — № 1. — С. 20–26.
2. Lallier M., St-Vil D., Giroux M., Huot C. et al. Prophylactic thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in gene carriers of MEN2 syndrome // J. Pediatr. Surg. — 1998. — Vol. 33. — P. 846–848.
3. Fryns J. P., Chrzanowska K. Mucosal neuro-mata syndrome (MEN type IIb) // J. Med. Genet. — 1988. — Vol. 25. — P. 703–706.
4. Mulligan L. M., Kwok J. B. J., Healey C. S. et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in

multiple endocrine neoplasia type 2A // Nature. — 1993. — Vol. 363. — P. 458–460.

4. Амосенко Ф. А., Пушкаш К., Фриллинг А., Козлова В. М. и др. Молекулярная диагностика множественной эндокринной неоплазии типа 2 // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2001. — № 2. — С. 34–37.

5. Бржезовский В. Ж., Гарькавцева Р. Ф., Шенталь В. В., Смирнова Е. А., Козлова В. М., Поляков В. Г., Амосенко Ф. А. Использование ДНК-диагно-

стики при медуллярном раке щитовидной железы / Материалы IX Всероссийской конференции онкологов «Гормонозависимые опухоли». — Санкт-Петербург, октябрь 2002. С. 350–351.

6. Амосенко Ф. А., Бржезовский В. Ж., Любченко Л. Н., Шабанов М. А., Козлова В. М. и др. Анализ мутаций в протоонкогене RET у Российских больных с медуллярным раком щитовидной железы // Генетика. — 2003. — Т. 39, № 6. — С. 1–7.

Б. А. Колыгин

ПЕРВИЧНАЯ ПОДДИАФРАГМАЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ

ГУН НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

Резюме

За 20 лет (1972–1991) из 422 первичных больных в возрасте до 14 лет с гистологически подтвержденной лимфомой Ходжкина у 12 (2,8 %) пациентов диагностирована истинная поддиафрагмальная форма заболевания. После обследования, включающего прямую рентгеноконтрастную лимфографию у всех больных и диагностическую лапаротомию со спленэктомией у 5 пациентов, I стадия выявлена в 2 наблюдениях, II — в 8 и IV — в 2. Особенностью этой формы заболевания является практическое отсутствие больных с нодулярным склерозом (диагностирован 1 случай).

Комплексному лечению (полихимиотерапия + лучевая терапия) подвергнуто 8 пациентов, только полихимиотерапию получили 2 ребенка, в 2 наблюдениях осуществлялась лучевая терапия.

В результате лечения у всех больных достигнута полная ремиссия. При наблюдении в динамике выявлено 4 рецидива. Выживаемость к 15-летнему сроку составила 82,5 %, безрецидивное течение заболевания — 67,7 % случаев, что несколько превышает результаты для субдиафрагмальной локализации. Показано, что в случае истинной поддиафрагмальной локализации первично поражаются парааортальные лимфатические узлы с дальнейшим вовлечением подвздошных и паховых лимфатических узлов.

Ключевые слова: дети, лимфома Ходжкина, истинная поддиафрагмальная форма.

B. A. Kolygin

PRIMARY SUBDIAPHRAGMATIC LOCALIZATION OF HODGKIN'S LYMPHOMA IN CHILDREN

GU N. N. Petrov's institute of Oncology, S. Petersburg

Abstract

During the 20-years period of 1972–1991 out of the total 422 primary patients less than 14 years old with histologically proven Hodgkin's lymphoma, 12 (2,8 %) patients had true subdiaphragmatic Hodgkin's lymphoma. After investigations including bipedal lymphangiogram (12 patients), staging laparotomy and splenectomy (5 patients), 2 patients were classified as stage I, 8 as stage II and 2 as stage IV. It seems to be interesting that there practically were no children with nodular sclerosis in the group (only one case).

Eight patients underwent combined modality therapy (chemotherapy and radiation therapy), 2 children were treated only with chemotherapy and 2 — only radiotherapy.

Following treatment complete remission was achieved in all patients. Four children relapsed. After 15 years overall survival was 82,2 % and relapse-free-survival was 67,7 % that was higher cure rates in patients with subdiaphragmatic Hodgkin's lymphoma. It should be noted that para-aortic lymph nodes are present initially in patients with true subdiaphragmatic Hodgkin's lymphoma, than the disease extend to iliac and inguinal lymph nodes.

Key words: children, Hodgkin's lymphoma, pure subdiaphragmatic involvement.

Распространение процесса на различные структуры (лимфатические узлы, селезенка, печень) ниже диафрагмы у первичных больных лимфомой Ходжкина отмечается достаточно часто и достигает 60–70 %. В то же вре-

мя первичное поддиафрагмальное поражение является редкостью и составляет от 4 до 13 %. В силу этого данная локализация лимфомы Ходжкина мало привлекала внимание исследователей и, по сводной статистике Th.

P. Vassilakopoulos и соавт. (1999), в специальной литературе описано около 600 подобных случаев. Особенности этой формы заболевания считаются возраст пациентов старше 40 лет, преобладание среди заболевших лиц мужского пола, крайне редкое выявление нодулярного склероза и плохой прогноз в сравнении с наддиафрагмальной локализацией. Публикаций касательно детской популяции в доступной литературе мы не встретили.

Цель настоящего сообщения — анализ сведений о больных лимфомой Ходжкина с истинной первичной поддиафрагмальной локализацией, леченных в педиатрическом отделении НИИ онкологии в 1972–1991 гг. (до 1972 г. и после 1991 г. данная форма заболевания не выявлялась).

Материал и методы

За 20 лет (1972–1991) наблюдали 422 первичных больных в возрасте до 14 лет с гистологически подтвержденной лимфомой Ходжкина, при этом у 12 (2,8 %) из них диагностирована истинная поддиафрагмальная форма заболевания. Для обследования пациентов использовался весь комплекс диагностических мероприятий, принятый в обсуждаемый период, при этом нижняя прямая рентгеноконтрастная лимфография выполнена у всех пациентов, а диагностическая лапаротомия со спленэктомией — у 5 детей. Основные клинические характеристики больных представлены в табл. 1.

Таблица 1. Основные клинические характеристики больных с поддиафрагмальной локализацией лимфомы Ходжкина

Пациент №	Пол	Возраст	Длительность заболевания, мес.	Стадия, симптомы, активность	Гистологический тип	Локализация	Количество пораженных лимфатических узлов
1	М	13 лет 3 мес.	16	IVBb	LP	ПА, Пдв-d+s, селезенка, печень	3
2	М	12 лет 4 мес.	Остро	IIIBb	MC	ПА, Пдв-d+s, ПхПдв-s	4
3	М	10 лет 6 мес.	0	IIIBb	MC	ПА, Пдв-d+s, селезенка	3
4	М	4 года 4 мес.	1	IIAa	LP	ПА, Пдв-d, ПхПдв-s, селезенка	3
5	М	8 лет 5 мес.	4	IIIBb	LP	ПА, Пдв-d	2
6	М	9 лет 1 мес.	1	IIAa	LP	ПА, Пдв-s, ПхПдв-s	3
7	Ж	8 лет 9 мес.	4	IIIBb	NS	ПА, Пдв-s, ПхПдв-s	3
8	Ж	10 лет 10 мес.	6	IIAa	MC	ПА, Пдв-d+s	3
9	Ж	6 лет 6 мес.	Остро	Ia	MC	ПА, Пдв-d	2
10	М	5 лет 6 мес.	1	IVAa+	MC	ПА, Пдв-d, ПхПдв-d	3
11	Ж	3 лет 4 мес.	Остро	IIAa	LP	ПА, Пдв-d+s	3
12	М	11 лет 6 мес.	Остро	IAa	б/тип	ПА, эсентер	2

Примечание: ПА — парааортальные; Пдв — подвздошные общие, ПхПдв — паховоподвздошные лимфатические узлы; d — правые, s — левые; «+» — поражение костного мозга

Как следует из данных табл. 1, среди пациентов преобладали мальчики при соотношении по полу 2:1. Дети были в возрасте от 4 лет 4 мес. до 13 лет 3 мес. (средний возраст — 8 лет 4 мес.). Острое начало заболевания отмечено у 4 пациентов, и они прооперированы по поводу предполагаемого аппендицита. У 7 больных те или иные жалобы (боль в животе, лихорадка, увеличение паховых лимфатических узлов) отмечались в течение 1–6 мес., и лишь в одном наблюдении (пациент 1) длительность анамнеза составила 16 мес.

После обследования у 2 детей диагностирована I стадия заболевания, у 8 — II и у 2 — IV. Общие симптомы и наличие биологической активности процесса наблюдались у каждого третьего больного. Чаще выявлялись вариант с лимфоцитарным преобладанием (5 случаев) и смешанноклеточный тип (5 наблюдений), нодулярный склероз наблюдался у одного больного, и в одном случае гистологический тип не определен.

У всех пациентов были поражены парааортальные узлы; двустороннее вовлечение общих подвздошных узлов отмечено в 5 наблюдениях, одностороннее — в 6 (справа — 5, слева — 6). Поражение всей цепочки забрюшинных лимфатических узлов (парааортальные, подвздошные и паховоподвздошные) отмечено у 5 больных (слева — 3, справа — 2). У 3 пациентов диагностировано поражение селезенки.

Сведения о применявшихся методах лечения и его результатах приведены в табл. 2, из которой следует, что 8 больных подвергались комплексному лечению (полихимиотерапия + лучевая терапия), 2 — полихимиотерапии и 2 — лучевой терапии.

Результаты

После первичного лечения полная ремиссия достигнута у всех больных. Рецидивы заболевания отмечены у 4 пациентов в сроки от 9 до 16 мес. В 2 наблюдениях рецидивы диагностированы в ранее пораженных зонах (пациенты 1 и 4), в одном случае местный рецидив сочетался с распространением процесса выше диафрагмы (пациент 2) и еще у одного больного отмечалось только наддиафрагмальное поражение (пациент 3).

При наблюдении в динамике погибло 2 пациента, 10 остаются в живых

(связь с 2 больными утеряна после 97 мес. и 114 мес. полной ремиссии). Выживаемость, исчисленная актуаральным методом, к 15-летнему сроку наблюдения составляет 82,5 %, безрецидивная выживаемость — 67,7 %.

Таблица 2. Методы лечения и результаты

Пациент №	Метод лечения	Непосредственный результат	Резидив		Отдаленный результат и срок наблюдения, мес.
			срок возникновения, мес.	локализация	
1	МОРР × 6	РП	12	Печень	Смерть — 41
2	СОРР × 6	»	9	Средостение, надключичные д+з, ПА, Плав-з	Смерть — 76
3	РСVP × 6, ЛТ — IF, 35–40 Гр	»	15	Средостение, надключичные д+з	Жив — 152
4	Вбл — 40 мг, ЛТ — IF, 37–41 Гр	»	16	Все ранее пораженные зоны	Жив — 192
5	СОРР ЛТ — IF, 40 Гр	»	—	—	Жив — 204
6	ЛТ — IF, 40 Гр	»	—	—	Жив — 114+
7	МОРР-ABV × 6, ЛТ — IF, 35–40 Гр	»	—	—	Жив — 197
8	МОРР × 3, ЛТ — IF, 40 Гр	»	—	—	Жив — 97+
9	ЛТ — Y, 39–42 Гр	»	—	—	Жив — 270
10	МОРР × 6, ЛТ — Y, 38–40 Гр	»	—	—	Жив — 306
11	СОРР × 6, ЛТ — IF, 40 Гр	»	—	—	Жив — 301
12	МОРР × 9, ЛТ — IF, 40 Гр	»	—	—	Жив — 326

Примечание: ЛТ — лучевая терапия; IF, Y — объем облучения; РП — полная ремиссия; «+» — неполный срок наблюдения; МОРР, СОРР, МОРР-ABV, РСVP — схемы химиотерапии; Вбл — монохимиотерапия винбластином.

Обсуждение

У взрослых с лимфомой Ходжкина истинная поддиафрагмальная локализация процесса встречается редко (4–13 %) и, согласно сводной статистике Th. P. Vassilakopoulos к 1999 г. [5], в специальной литературе описано около 600 подобных больных. Следует при этом отметить, что лишь в единичных работах обсуждается более 50 больных [2, 3]. Что касается детской популяции, публикаций на эту тему в доступной литературе мы не встретили.

Особенностями этой формы лимфомы Ходжкина у взрослых считаются возраст старше 40 лет, преобладание среди заболевших лиц мужского пола, практическое отсутствие случаев с нодулярным склерозом и плохой прогноз по сравнению с наддиафрагмальной локализацией. Четкие установки в отношении лечебной тактики отсутствуют.

За 1972–1991 гг. наблюдали 422 больных в возрасте до 14 лет с первично диагностированной лимфомой Ходжкина, при этом ис-

тинная поддиафрагмальная локализация процесса выявлена у 12 (2,8 %) пациентов, что несколько ниже приводимой для взрослых. Выявленное соотношение по полу (М:Ж = 2:1) и средний возраст больных (8 лет 4 мес.) не отличались от основной группы пациентов, наблюдавшихся за этот период в клинике.

Обращает на себя внимание практическое отсутствие пациентов с нодулярным склерозом (одно наблюдение из 12).

Выявленное во всех случаях поражение парааортальных узлов, по-видимому, свидетельствует о том, что процесс первоначально возникает именно в этой лимфатической зоне. На этот факт впервые обратил внимание Н. Kaplan (1980), по мнению которого при распространении заболевания на структуры ниже диафрагмы в первую очередь поражаются парааортальные лимфатические узлы и лишь в случаях гематогенной диссеминации — селезенка. Частота вовлечения в процесс разных групп забрюшинных лимфатических узлов (парааортальных, подвздошных, паховоподвздошных) свидетельствует о каудальном направлении (от парааортальных к паховоподвздошным) распространения процесса, что было отмечено нами ранее при обсуждении результатов нижней прямой лимфографии у первичных больных лимфогранулематозом [1].

Выводы

Сравнение полученных результатов лечения показывает, что в противоположность существующему в литературе мнению показатели 15-летней выживаемости превосходят наблюдавшиеся для основной когорты леченных в клинике в обсуждаемый период (82,5 % против 75,1 %). Та же тенденция отмечена и для безрецидивного течения (61,6 и 57,7 % соответственно). Вряд ли это является особенностью детского возраста, а скорее, объясняется тем, что, с современных позиций, ряд больных (пациенты 7, 8, 11, 12) перелечивались.

Литература

1. Веснин А. Г., Колыгин Б. А. Лимфографическая картина злокачественных лимфом у детей // Вопр. онкол. — 1985. — Т. 31, № 2. — С. 67–73.
2. Barton M., Boyages J., Crennan E. et al. Radiotherapy for early infradiaphragmatic Hodgkin's disease // Radiother. Oncol. — 1996. — Vol. 39. — P. 1–7.
3. Givens S., Fuller L., Hagemester F., Gehan E. Treatment of lower torso stages I and II Hodgkin's disease with radiation with or without

Первичная поддиафрагмальная локализация лимфомы Ходжкина у детей

adjuvant mechlorethamine, vincristine, procarbazine and prednisone // *Cancer*. — 1990. — Vol. 66. — P. 69–74.

4. *Kaplan H. S.* Hodgkin's disease. — Cambridge: Harvard University Press, 1980. P. 689.

5. *Vassilakopoulos Th. P., Angelopoulou M. K., Kontopidou F. N.* et al. Pure infradiaphragmatic Hodgkin's disease. Analysis of twenty five patients and review of the literature // *Haema*. — 1999. — Vol. 2, No. 2. — P. 90–100.

И. И. Матвеева

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОСТЕЙ У ДЕТЕЙ

НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Резюме

С целью изучения эффективности цитологического метода в выявлении злокачественных опухолей костей с установлением гистогенеза были проанализированы данные цитологического обследования 414 детей с подозрением на наличие злокачественного новообразования кости. Для решения вопроса о диагностической ценности цитологического метода изучались показатели информативности: чувствительность, специфичность, точность у 85 больных с остеосаркомой и у 93 детей с опухолями семейства саркомы Юинга. У этих детей были адекватные цитологические препараты диагностического качества. Критерием достоверности цитологического диагноза служил результат цитологического исследования. Показано, что при остеосаркоме цитологическое исследование оказалось эффективным уже на первых этапах обследования больного: у 97,6 % пациентов с остеосаркомой и у 97,8 % с опухолями семейства саркомы Юинга была диагностирована злокачественная опухоль кости. Четкий цитологический диагноз остеосаркомы поставлен 65 (76,5 %) из 85 больных, опухоль семейства саркомы Юинга — 77 (82,7 %) из 93 детей. Высокие показатели информативности цитологического метода были получены как при остеосаркоме, так и при опухолях семейства саркомы Юинга. Проведенные исследования убедительно показали, что установить диагноз злокачественной опухоли костей у детей и максимально приблизить цитологическое заключение к гистологическому диагнозу — достижимая задача.

Ключевые слова: цитология, опухоли, кости, дети.

I. I. Matveeva

FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY IN DIAGNOSIS OF MALIGNANT TUMORS OF BONES IN CHILDREN

Institute of Pediatric Oncology and Haematology N. N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Abstract

With the purpose of studying efficiency of the cytologic method in revealing malignant tumors of bones with an establishment of a histogenesis the data of cytologic inspection of 414 children with suspicion on presence of a malignant neoplasm of a bone have been analyzed. To solve the question on diagnostic value of a cytologic method parameters of informativity the following was studied: sensitivity, specificity, accuracy at 85 patients with an osteosarcoma and at 93 children with tumors of family of Ewing's sarcoma. These children had adequate cytologic preparations of diagnostic quality. As a criterion of reliability of the cytologic diagnosis the result of cytologic research served. It was shown, that with osteosarcoma cytologic research appeared effective already at the first stages of the patient inspection: at 97,6 % of patients with osteosarcoma and at 97,8 % with tumors of family of Ewing's sarcoma the malignant tumor of a bone was diagnosed. The precise cytologic diagnosis of osteosarcoma proved at 65 patients from 85 (76,5 %), a tumor of family of Ewing's sarcoma — at 77 children from 93 (82,7 %). High parameters of informativity of the cytologic method have been received both at osteosarcoma and tumors of family of Ewing's sarcoma. The carried out researches have convincingly shown that to establish the diagnosis of a malignant tumor of bones at children and to adhere the cytologic conclusion maximally to the histological diagnosis is an achievable task.

Key words: cytology, tumors, bones, Ewing's sarcoma, children.

Клинические проявления патологических процессов в костях у детей имеют много общего: боль, увеличение объема конечности, наличие опухолевого новообразования и мягкотканного компонента, могут наблюдаться как при злокачественных и доброкачественных опухолях, так и при неопухолевых процессах.

Среди опухолей костей у детей половину составляют злокачественные новообразования, из них 60 % — это больные остеосаркомой и опухолями семейства саркомы Юинга (ОССЮ).

Не подлежит сомнению, что гистологическое изучение опухоли является основополагающим для окончательного установления диагноза. Специальное лечение может быть назначено больному только после получения результатов исследования опухолевой ткани. Однако для проведения морфологического анализа костной опухоли требуется довольно длительное время с момента забора материала (трепанобиопсия, биопсия, операция) до подготовки и анализа препаратов.

Цитологический метод, являясь одним из первых этапов диагностического процесса, помогает врачу сориентироваться в клинической ситуации, выборе дальнейшей тактики обследования, а в некоторых случаях — и лечения больного.

Явные преимущества цитологического метода, связанные с быстротой выполнения исследования и получения информации, делают его крайне привлекательным и важным в диагностическом процессе.

Несмотря на достижения метода цитологической диагностики, в литературе нет систематизированных данных о его возможностях в диагностике злокачественных новообразований костей у детей, основанных на изучении больших групп больных.

Цель нашего исследования — изучение эффективности цитологического метода в выявлении злокачественной опухоли кости с установлением гистогенеза, т. е. определение возможностей цитологического метода в верификации диагноза на гистогенетическом уровне.

Проанализированы данные цитологического обследования 414 больных. Только у 290 (70 %) пациентов цитологический материал был адекватным, т. е. по имеющемуся клеточному составу можно было судить о патологическом процессе в кости. В 124 (30 %) случаях цитологическое изучение не могло быть проведено, т. к. в препаратах была кровь, единичные опухолевые клетки, разрушенные элементы опухоли, клетки костномозгового кроветворения, клетки костной ткани (остеобласты), бесструктурное вещество. По нашему мнению, причинами получения неадекватного материала являются:

- неудачный выбор участка проведения диагностической процедуры;
- отсутствие элементов опухоли на поверхности, с которой готовились мазки-отпечатки;
- большое количество крови;
- технические погрешности, связанные с грубым приготовлением цитологических препаратов.

В связи с тем, что качественный цитологический материал не был получен при первой процедуре, возникала необходимость в повторных манипуляциях, при которых ребенок вынужден был неоднократно получать анестезиологическое пособие.

Анализ нашего материала показал, что 50 (40 %) детям было проведено 2 диагностические процедуры, 34 (28 %) — 3, 31 (25 %) — 4, 9 (7 %) детям — 5 диагностических процедур.

Для решения вопроса о диагностической ценности цитологического метода были изучены показатели информативности: **чувствительность, специфичность и точность**. Данное исследование проведено больным остеосаркомой, ОССЮ.

Цитологическое исследование мазков-отпечатков трепанобиопсии проведено 85 больным остеосаркомой. Четкий диагноз остеосаркомы был поставлен 65 (76,5 %) пациентам (табл. 1).

Таблица 1. Результаты цитологической диагностики при первичном обследовании

Вариант цитологического ответа	Количество больных	%
Остеосаркома	65	76,5
Саркома кости	15	17,6
ОССЮ	3	3,5
Доброкачественный процесс: киста / гигантокл. опухоль	2	2,4
Всего...	85	100,0

Заключение о наличии злокачественной опухоли кости было дано в 18 (21,1 %) случаях. Только у 2 детей элементов злокачественного новообразования в препаратах не отмечалось, дифференциальный диагноз между гигантоклеточной опухолью и кистой проводился у них по цитологическому составу. Таким образом, цитологическое исследование оказалось эффективным уже на первом этапе обследования: у 97,6 % обследованных было диагностировано злокачественное новообразование.

Пересмотр цитологических препаратов при проведении настоящего исследования увеличил количество больных с диагнозом остеосаркома до 90,6 % (табл. 2).

Таблица 2. Результаты цитологической диагностики при пересмотре препаратов

Вариант цитологического ответа	Количество больных	%
Остеосаркома	77	90,6
Саркома кости	5	5,8
ОССЮ	1	1,2
Киста? гигантоклеточная опухоль?	2	2,4
Всего...	85	100,0

В случаях диагноза саркома кости трудности были связаны с тем, что цитологический состав был довольно мономорфен, опухолевые элементы в значительном количестве располагались преимущественно разрозненно, размеры их были небольшими, практически отсутствовали многоядерные клетки и бесструктурное вещество.

У одного пациента (вариант ответа — ОССЮ) опухолевые элементы встречались в значительном количестве, были небольших размеров, вакуолизация цитоплазмы отмечалась в 20 % опухолевых клеток и напоминала таковую при ОССЮ. Также отсутствовали многоядерные клетки и бесструктурное вещество. Цитологический состав, несмотря на то что пересмотр проводился при известном гистологическом диагнозе, по нашему мнению, более соответствовал ОССЮ.

В двух случаях с подозрением на гигантоклеточную опухоль невозможно было изменить цитологический диагноз, т. к. в препаратах отмечалось значительное количество неизмененных и реактивно измененных остеообластов, а также много остеокластов с увеличенным количеством ядер (30–40). Опухолевых элементов с выраженными признаками атипии не отмечалось. Вероятнее всего, цитологический материал был получен из места, расположенного рядом с опухолью.

Был проведен анализ чувствительности, специфичности, точности цитологического метода в диагностике остеосаркомы у детей. Критерием достоверности цитологического диагноза служил результат гистологического исследования. Чувствительность цитологического метода составила 98,5 %, специфичность — 66,6 %, точность — 97,2 %.

Цитологическое исследование проведено всем 93 детям с ОССЮ. Наличие злокачественной опухоли было подтверждено у 91 (97,8 %) ребенка (табл. 3).

Правильный диагноз ОССЮ был поставлен 77 (82,7 %) детям, а диагноз саркома без дополнительного уточнения — 7 (7,5 %). У 2 (2,2 %) пациентов цитологическая картина без учета данных рентгенологического исследования была более характерна для костной кисты или гигантоклеточной опухоли, эле-

Таблица 3. Распределение больных с ОССЮ по вариантам цитологического ответа

Вариант цитологического ответа	Количество больных	%
ОССЮ	77	82,7
Саркома (без дополнительного уточнения)	7	7,5
Рабдомиосаркома	4	4,3
Доброкачественный процесс: киста / гигантоклеточная опухоль	2	2,2
Неходжкинская лимфома	2	2,2
Адамантинома?	1	1,1
Всего...	93	100,0

ментов злокачественного новообразования в пределах просмотренного материала найдено не было. У остальных 7 (7,6 %) детей цитологический диагноз был ошибочным.

Пересмотр цитологических препаратов при проведении настоящего исследования увеличил процент правильных цитологических ответов за счет группы больных, которым при первичном обследовании диагностированы саркома (без дополнительного уточнения) и рабдомиосаркома. Установить причины нечеткого диагноза («саркомы бду») и ошибочного диагноза (рабдомиосаркомы) затруднительно. Возможно, это связано с недостаточным опытом цитологов на тот момент.

У 2 детей при цитологическом исследовании заподозрена неходжкинская лимфома. При пересмотре одного случая ошибка, вероятнее всего, была связана с небольшим количеством опухолевых элементов, которые очень напоминали бластные клетки, характерные для НХЛ. Пересмотр второго случая не изменил нашей точки зрения. С целью иллюстрации приводим данные выписки.

Александра Х., 5 лет. Обследована в поликлинике по месту жительства, куда обратилась с жалобами на боль в области нижней конечности слева. При рентгенологическом обследовании в динамике выявлен очаг деструкции в области проксимального метафиза левой большеберцовой кости с тенденцией к увеличению, несмотря на антибактериальную терапию. Направлена на консультацию в НИИ ДОГ РОНЦ РАМН. В поликлинике произведена трепанобиопсия левой большеберцовой кости. При морфологической верификации (цитологическое и гистологическое исследования) заподозрена злокачественная опухоль, возможно, гемопоэтической природы. Ребенок госпитализирован в отделение химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата.

При поступлении состояние средней тяжести. Жалоб нет. Симптомы интоксикации не выявлены. По органам без патологии. Визуальных и пальпаторных изменений в области левой ноги не выявлено.

Рентгенологическое исследование. Смещение эпифиза левой большеберцовой кости по отношению к метафизу; неоднородная костная структура на протяжении 8 см по длиннику левой большеберцовой кости; в проксимальном метафизе левой большеберцовой кости очаг деструкции размером 3,0×2,0 см; незначительные напластования по передней поверхности левой большеберцовой кости; угроза патологического перелома.

Радиоизотопная диагностика. Накопление РФП диффузного характера слабой интенсивности в средней и верхней третях большеберцовой кости, требующее динамического контроля.

УЗВТ. В верхней трети левой голени по передневнутренней поверхности большеберцовой кости определяется прерывистый корковый слой на протяжении 1,7 см, над ним — гипоэхогенные ткани 4,5×0,3–0,4×3,4 см;

Цитологическое заключение 1. В мазках-отпечатках, полученных при трепанобиопсии, на фоне эритроцитов большое количество бластных клеток типа лимфобластов с признаками анаплазии (складчатые ядрами, вакуолизацией ядра и цитоплазмы). Подобный цитологический состав характерен для неходжкинских лимфом.

Цитологическое заключение 2. В мазках-отпечатках, полученных при открытой биопсии, на фоне эритроцитов умеренное количество бластных клеток типа лимфобластов с выраженными признаками анаплазии (неходжкинская лимфома? острый лейкоз?). Недостаточно клеточного материала (рис. 1)

Костный мозг. В пунктате костного мозга бластные клетки составляют 5,2 %. Костный мозг клеточный, полиморфный. Увеличено количество лимфоидных элементов. Мегакариоцитарный росток без особенностей.

Гистологическое заключение 1 (трепанобиопсия). Мелкие фрагменты представлены пластинчатой и реактивной костной тканью; в межбалочных пространствах разрастание рыхлой соединительной ткани с деформированным инфильтратом из гиперхромных клеток с бобовидными и вытянутыми ядрами. Злокачественная опухоль, учитывая данные цитологии, нельзя исключить гемопоэтическую природу опухоли.

Гистологическое заключение 2 (открытая биопсия). Частицы опухоли, представленной разрастаниями мелких гиперхромных клеток, на отдельных участках формирующих веретеноклеточные структуры с отложениями эозинфильного межклеточного вещества. Не представляется возможности дифференцировать между саркомой Юинга и мелкоклеточным вариантом остеосаркомы.

Иммунологическое заключение. CD45⁺ в неопухолевых (?) клетках; CD3⁺ в некоторых клетках; CD79a⁺ в некоторых клетках; **CD99⁺ яркая реакция в опухолевых клетках;** CD245⁺ слабо позитивен в опухолевых клетках — фенотип клеток более соответствует **саркоме Юинга.**

Данная выписка демонстрирует трудности, которые возникали в процессе морфологической диагностики. Конечно, иммуноморфологическое изучение опухолевых клеток выявило выраженную экспрессию CD99, что часто отмечается при ОССЮ. Однако, по данным литературы, экспрессия CD99 отмечается и при других опухолях, в т. ч. и при НХЛ, т. е. CD99 не является 100% специфическим для ОССЮ. Также нельзя не обратить внимание на то, что первичное гистологическое изучение опухоли предположило ее гемопоэтическую природу. Кроме того, пересмотр цитологических препаратов не изменил точки зрения цитологов.

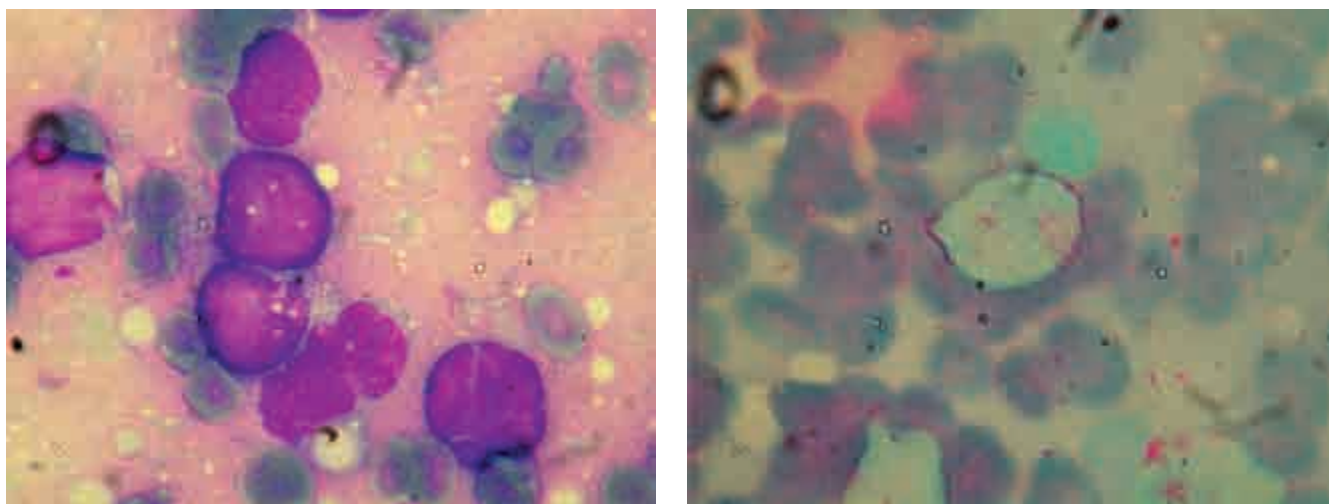
У одного ребенка при цитологическом исследовании отпечатков трепанобиопсии была диагностирована редкая опухоль — адамантинома.

Алеша Б., 14 лет. После травмы появились боли в области левой лопатки. Диагностирован консолидирующий краевой перелом акромиального отростка левой лопатки. После проведенной по месту жительства биопсии диагностирована рабдомиосаркома. При заочной консультации в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН после гистологического пересмотра препаратов неудовлетворительного качества диагностирована мелкокруглоклеточная саркома (без дополнительного уточнения).

Было проведено очное обследование ребенка в НИИ ДОГ.

Рентгенография левой лопатки. В области шейки, суставной впадины и латерального края левой лопатки определяется дефект костной ткани без четких контуров размером 6×3 см. Мягкие ткани на этом уровне уплотнены, увеличены в объеме, головка левой плечевой кости определяется на 2/3 над суставной впадиной. Выражены явления остеопороза в левой плечевой кости.

УЗВТ области левой лопатки. В области плечевого сустава слева и латерального края лопатки определяется бугристое многоузловое новообразование размером 8,8×6,4×7,5 см, прилежащие костные структуры левой лопатки деструктивно изменены. Определяются увеличенные лимфатические узлы передней группы левой подмышечной области размером 1 и 2 см в диаметре. Имеющиеся изменения могут быть обусловлены опухолью мягких тканей области левого плечевого сустава с метастазами в лимфатические узлы и левую лопатку, а также первичной костной опухолью с метастазами в лимфатические узлы подмышечной области.



а

б

Рис. 1. Цитопрепарат мозков-отпечатков открытой биопсии левой голени
 а — опухолевые клетки типа лимфобластов с узкой цитоплазмой, складчатыми ядрами;
 б — PAS-позитивное вещество в бластных клетках в виде гранул

РИД скелета. Повышенное накопление РФП в верхненаружном и суставном отделах левой лопатки, возможно, головке левой плечевой кости ОН = 330 % — опухолевое поражение. Выражен мягкотканый компонент в верхней трети левого плеча.

Цитологическое исследование. Цитологический состав более всего соответствует адамантиноме (рис. 2).

Гистологическое исследование. С учетом рентгеноморфологических данных можно думать об опухоли нейроэктодермальной природы. Необходимо иммуноморфологическое исследование.

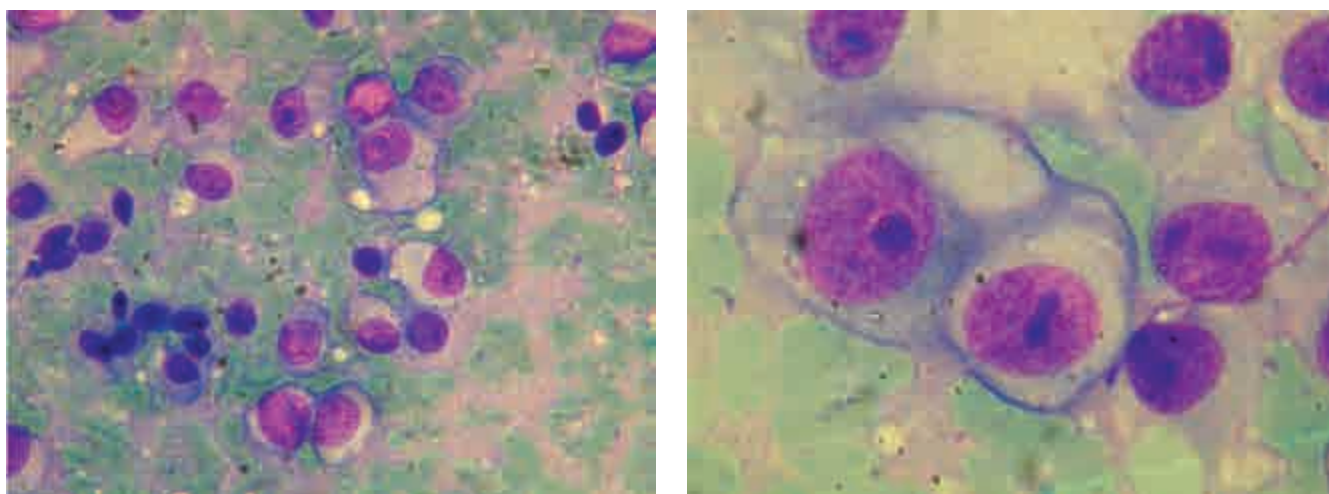
Иммуноморфологическое исследование. В большинстве опухолевых клеток реакция с CD99 пози-

тивна, что свидетельствует в пользу саркомы Юинга.

Данный случай демонстрирует сомнения и сложности морфологической верификации диагноза и практическое расхождение цитологического и гистологического диагнозов.

К сожалению, оба ребенка находились на лечении по месту жительства и в течении полугода умерли. Провести дополнительное исследование не удалось.

Был проведен анализ чувствительности, специфичности, точности цитологического метода в диагностике ОССЮ у детей. Критерием достоверности цитологического диагноза служил результат гистологического иссле-



а

б

Рис. 2. Полиморфные опухолевые элементы: крупные с широкой светлой цитоплазмой, выраженной нуклеолой в ядре; мелкие несколько гиперхромные клетки с умеренно базофильной цитоплазмой:

а — увеличение $\times 400$; б — увеличение $\times 1000$

дования. Показано, что чувствительность цитологического метода составила 87,3 %, специфичность — 100 %, точность — 87,7 %.

Исследования убедительно показали, что установить диагноз злокачественной опухоли костей и максимально приблизить цитологическое заключение к гистологическому диагнозу является вполне достижимой задачей при цитологическом исследовании качественного адекватного диагностического материала.

Использование метода клинической цитологии в детской практике на примере новообразований костей целесообразно и необходимо. Успех определяется согласованностью в работе клиницистов, цитологов, патоморфологов, рентгенологов.

Литература

1. Петрова А. С. Цитологическая диагностика опухолей и предопухолевых процессов. — М.: Медицина, 1985. С. 249–72.

2. Петрова А. С., Соколова В. К. Цитологическая диагностика опухолей скелета и мягких тканей. — М., 1974.

3. Полонская Н. Ю. Опухоли костей (цитологическая диагностика и терапевтический патоморфоз): Дис... д-ра мед. наук. — М., 1984.

4. Agarwal P., Wahal K. Cytopathologic study of primary tumors bones and joints // Acta Cytol. — 1983. — No. 27. — P. 23–27.

5. Agarwal S., Agarwal T., Agarwal R. et al. Fine needle aspiration of bone tumors // Cancer Detect. Prev. — 2000. — Vol. 24(6). — P. 602–609.

6. Froastad B., Tani E., Brosjo O. et al. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis and management of children and adolescents with Ewing sarcoma and peripheral primitive

neuroectodermal tumor // Med. Pediatr. Oncol. — 2002. — Vol. 38(1). — P. 33–40.

7. Akhtar M., Igbal M. A., Moured W., Ali M. A. Fine needle aspiration biopsy diagnosis of small round cell tumor of childhood. A comprehensive approach // Diagn. Cytopathol. — 1999. — Vol. 21(2). — P. 81–91.

8. Kilpatrick S. E., Ward W. G., Bos G. D. et al. The role of fine needle aspiration biopsy in the diagnosis and management of osteosarcoma // Pediatr. Pathol. Mol. Med. — 2002. — Vol. 20(3). — P. 175–87.

Д. А. Рошин, В. В. Матвеев

НЕФРОБЛАСТОМА У ВЗРОСЛЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Резюме

Нефробластома (опухоль Вильмса) представляет собой редкую патологию среди взрослых больных (менее 1 % среди всех новообразований почек). Мировой опыт насчитывает единичные случаи возникновения опухоли, типичной для детского возраста в группе пациентов старше 14 лет. Большинство публикаций на данную тему носят описательный характер. На сегодняшний день не существует единого взгляда на данную проблему, подкрепленного упорядоченным научным подходом. В результате обработки более 50 научных работ, посвященных данной тематике за разные годы, заострено внимание на клинике, диагностике и особенностях лечения опухоли Вильмса по сравнению с детской группой пациентов. Приведены различные схемы и виды терапии, использовавшиеся при нефробластоме у взрослых. Отражены заметные различия прогноза и выживаемости во взрослой и детской группах. Впервые отмечены первичные экстра-ренальные формы опухоли Вильмса у взрослых пациентов.

Ключевые слова: взрослые, опухоль Вильмса.

D. A. Roschin, V. V. Matveev

NEPHROBLASTOMA (REVIEW) IN ADULTS

Dept. of urology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

Abstract

Nephroblastoma (Wilms' tumor) is a rare pathology among the adults (< 1 % among all neoplasms of kidney). Experience attained worldwide shows the tumor occurrence is typical in children in the age group of > 14 years old. Majority of publication on the above subject have a descriptive character. At present, there is no uniform vision for this problem, which is supported by scientific approach. By reviewing more than fifty scientific works devoted to the subject, which were published at various time, the attention is focused on clinics, diagnostics and treatment of Wilms' tumor in comparison with children group. In adults, various schemes and types of treatment were used for nephroblastoma. Notable differences in prognosis and survival rate were found in both adult and children group. The primary extra-renal forms of Wilms' tumor were observed in adults for the first time.

Key words: adults, Wilms' tumor.

Нефробластома (НБ), называемая также опухолью Вильмса, представляет собой часто встречающуюся злокачественную опухоль детского возраста. Известно 53 синонима данного вида новообразования, но общеприняты нефробластома и опухоль Вильмса [2].

Общие сведения

В структуре новообразований у детей НБ занимает 4–5-е место (7–6 %), уступая гемобластомам (40 %), опухолям ЦНС (15 %) и саркомам мягких тканей (8 %) [2]. Частота

НБ составляет от 0,4 до 1 на 10 тыс. живорожденных детей [5, 6].

НБ относится к типичным дизонтогенетическим новообразованиям и диагностируется в 80 % случаев у детей в возрасте до 5 лет. Число НБ с возрастом резко снижается и с 8 лет встречается в единичных случаях [1].

Опухоль Вильмса в почке может свидетельствовать о возможном нарушении дифференцировки мезенхимы метанефрия. Точный гистогенез опухоли неясен, но механизм возникновения новообразования из сохранившихся эмбриональных очагов примитивной почеч-

ной ткани предположительно известен. По мнению M. S. Arkovitz и соавт. (1996), остаточный мезонефрий может дать начало росту опухоли, поражающей ретроперитонеальное пространство, гонады, паховую область, тогда как опухоль из пронефроса может поражать средостение или грудную стенку.

D. Roberts и соавт. (1993), обнаружили, что в 2 из 8 случаев опухоли был задействован WT-1-ген — мессенджер РНК, определенный РНК-РНК-гибридизацией с использованием 35S-пробы (деривата от клонированного WT-1-гена) [33]. Это наводит на мысль, что WT-1-ген находится в состоянии экспрессии в опухоли Вильмса почечной локализации. Источники данной формы опухоли включают происхождение от примитивной или недифференцированной мезенхимальной ткани или из тератомы.

Данный вид опухоли регистрируется как у новорожденных и грудных детей, так и у взрослых пациентов, причем у последних НБ является крайней редкостью, представленной в литературе главным образом в виде единичных наблюдений. По одному случаю НБ у взрослых приводят П. И. Князева и соавт. (1999), С. F. Heyns, D. J. Rossouw (1989); M. Tomobe и соавт. (1994), E. A. Ross, J. Pinto (1995), D. Butler и соавт. (1997), M. D. Shaieb и соавт. (1998), С. K. Chuang и соавт. (2000) и др.

Сведения о частоте НБ у взрослых достаточно разноречивы. По данным различных авторов, опухоль Вильмса составляет 0,5–1 % всех опухолей почек у взрослых больных [22, 25]. D. R. Roth (1984) сообщает о 200 случаях НБ у пациентов старше 14 лет, приведенных в мировой литературе.

В отличие от детей, у которых НБ чаще всего регистрируется в определенной возрастной группе (от 2 до 5 лет), у взрослых пациентов данная зависимость не прослеживается. Средний возраст этих пациентов значительно ниже, чем у больных почечноклеточным раком [7]. M. M. Segura и соавт. (1998) описывают больного в возрасте 16 лет, у которого была диагностирована НБ левой почки [38]. F. Kioumehri и соавт. (1989) провели анализ данных о 29 больных НБ [24], о которых сообщалось в литературе с 1975 по 1987 гг., и представили 4 собственных наблюдения. Средний возраст пациентов составил 30 лет, причем 80 % были моложе 35. S. Biyani Chandra Shekhar и соавт. (1998) сообщили о больном НБ в возрасте 76 лет. Всего авторами при анализе литературных источников было найдено 10 наблюдений за пациентами старше 65 лет. Самому старшему пациенту с НБ, найденному нами в литературе, было 84 года [13].

Клинические проявления НБ у взрослых

Ввиду редкости заболевания в литературных источниках нет данных о частоте встречаемости тех или иных симптомов НБ. Между тем подавляющее большинство авторов среди местных проявлений опухоли Вильмса у взрослых описывают классические симптомы (боль, пальпируемая опухоль и гематурия), характерные для опухолей почки [7, 39, 42].

Среди общих симптомов наиболее часто отмечаются похудание, анорексия, лихорадка [15]. Так, S. Biyani Chandra Shekhar и соавт. (1998) сообщают о больном 76 лет, обратившемся по поводу боли в верхней части живота и потери массы тела. В течение предшествовавших 3 мес. слева в животе пальпировалась плотная безболезненная подвижная опухоль, которую пациент обнаружил самостоятельно.

Abratt R. P. и соавт. 1990, указывают, что наиболее частой жалобой у взрослых является боль в животе, тогда как у детей проявлением болезни чаще всего является пальпируемая патологическая масса.

I. Motoi и соавт. (1987) приводят наблюдение за 39-летним мужчиной, который ушиб левый бок, катаясь на лыжах [30]. Пациент отмечал сильную боль в левом боку, которая уменьшилась после недельного отдыха, но не исчезла. Его продолжала беспокоить периодически возникающая тупая боль. Кроме того, он самостоятельно обнаружил опухолевидное образование в левой половине живота, в связи с чем обратился за помощью в лечебное учреждение.

Опухоль в животе больные обнаруживают, как правило, самостоятельно или в момент возникновения боли. Иногда НБ выявляется при обследовании по поводу другого заболевания, при дизурии или спонтанно возникшей гематурии [11, 47].

Следует отметить, что чаще всего НБ у взрослых к моменту обнаружения пациентом или врачом имеет большой размер — от 10 до 18 см в диаметре [3, 14, 15, 26, 34, 45].

Мнения авторов в отношении быстроты роста НБ у взрослых и развития симптомов заболевания разноречивы. Так, G. Vozeman и соавт. (1995) утверждают, что те или иные симптомы присутствуют более года у 40 % пациентов. Напротив, A. И. Неймарк и соавт. (1985) считают, что заболевание протекает длительное время бессимптомно, а специфические симптомы опухоли Вильмса у взрослых вообще отсутствуют. В связи с этим диагностика производится запоздало, что ухудшает прогноз заболевания.

Диагностика

Диагностика НБ у взрослых представляет известные трудности, связанные прежде всего с редкостью данной патологии. Помимо физикального осмотра и анамнеза важное место в установлении диагноза имеют визуализирующие методы обследования больного и морфологический анализ опухолевого материала.

Для определения клинических и рентгенологических критериев диагноза опухоли Вильмса у взрослых *F. Kioumehr* и соавт. (1989) провели ретроспективный анализ данных о 33 больных НБ. В противоположность мнению некоторых клиницистов, считающих, что НБ у взрослых отличается медленное развитие симптомов заболевания, каждый пациент имел крупные быстрорастущие опухоли (средняя продолжительность симптомов менее 2 мес.). Конституциональных проявлений (потеря массы тела, лихорадка) не было. Состояние больных оставалось удовлетворительным в 80 % наблюдений.

Четверти больных была сделана экскреторная урография или ретроградная пиелография, показавшая наличие объемного образования почки у 9 пациентов. У 7 (78 %) из 9 пациентов КТ выявила крупные неомогенные массы с обширными участками пониженной плотности и компрессией оставшейся нормальной почечной паренхимы, которая напоминала псевдокапсулу. У 5 (63 %) из 8 больных УЗИ показало неоднородную опухоль с крупными кистозными компонентами. У 18 (82 %) из 22 пациентов при селективной почечной ангиографии определены гиповаскулярные массы с четкой волнистой или зигзагообразной неоваскуляризацией. На основании выполненного анализа авторы пришли к заключению, что быстрорастущие кистозные опухоли почки, имеющие вышеописанные ангиографические признаки, должны настораживать врача в отношении опухоли Вильмса у взрослых (75–80 %).

По мнению *K. Watanabe* и соавт. (1996), типичная опухоль Вильмса — крупная неоднородная опухоль с кистозным компонентом различной степени васкуляризации. Авторы приводят случай кистозной НБ у взрослого пациента. Опухоль представляла собой крупную быстрорастущую гиповаскулярную мультикистозную массу с незначительным солидным компонентом, который проявился в виде перегородчатости при УЗИ и увеличения контрастности при КТ. По данным *Abe Kazuhiro* и соавт. (2000), НБ у взрослых при КТ в 75 % случаев выявляется как новообразование низкой плотности. Гиповаскуляризация опухоли при селективной ангиографии отмечается в 84 % случаев. Как и рак почки,

НБ может расти по просвету почечной и нижней полой вены (НПВ), поэтому обнаружение опухолевого тромба при УЗИ и КТ не исключает диагноза НБ [11].

Осведомленность о вышеуказанной группе клинических и диагностических находок может оказаться полезной для дифференциального диагноза. Однако, несмотря на некоторые характерные рентгенологические признаки, дооперационный диагноз НБ у взрослых в большинстве случаев невозможен [36] и окончательный диагноз позволяет установить только морфологическое исследование [46].

Морфология

Гистологическая картина НБ очень вариабельна. Морфологически данный вид новообразования, как правило, представлен тремя компонентами: бластемным, эпителиальным и стромальным. Последний компонент может иногда дифференцироваться в поперечно-полосатые мышцы (наиболее часто), хрящ или жир (реже) либо костную ткань (очень редко). Эпителиальный компонент может иметь высокую степень дифференцировки с характерными зрелыми трубочками или быть очень примитивным.

A. Lesourd и соавт. (1996) приводят 2 случая НБ у взрослых и дают микроскопическое описание новообразований. В одном случае опухоль состояла из полей клеток бластемного вида, местами тубулярных и папиллярных структур эпителиальных клеток с множественными митозами без признаков анаплазии. В другом наблюдении НБ состояла из трех видов клеток: бластемных, мезенхимальных и эпителиальных. При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли взаимодействовали с антителами *KL1* и не давали реакции с антителами к виментину.

D. F. Merten и соавт. (1976) приводят 2 случая опухоли Вильмса у взрослых мужчин [27]. Гистологический анализ обеих опухолей выявил возможность канальцевого или клубочкового созревания, что обычно ассоциируется с опухолью Вильмса в раннем детстве. Одна из опухолей содержала большое количество хряща и костной ткани, другая имела кистозный тип строения и по некоторым особенностям напоминала мультилокулярную цистаденому (доброкачественную метанефрму). *S. P. Hsieh* и соавт. (1996) сообщают о случае НБ у женщины 46 лет. Опухоль состояла из монофазного дифференцированного эпителиального компонента.

Из представленных литературных источников очевидно, что спектр гистологических вариантов НБ у взрослых широк. Тем не менее большинство авторов указывают на ти-

пичное трехкомпонентное строение опухоли Вильмса у взрослых.

На заре онкологии существовали различия и путаница в терминологии и оценке гистологических вариантов. К НБ были ошибочно причислены многие опухоли [12]. Позже они были выделены как самостоятельные виды новообразований: рабдоидные опухоли, светлоклеточная саркома. Чтобы избежать дальнейшей путаницы G. Vozeman и соавт. (1995), ссылаясь на D. R. Roth и соавт. (1984) и S. Y. Chang и соавт. (1988), приводят следующие критерии опухоли Вильмса у взрослых:

- 1) наличие первичной опухоли почки;
- 2) примитивный веретенообразный или круглоклеточный бластемный компонент;
- 3) очаги недоразвитых или эмбриональных тубулярных или гломерулярных структур;
- 4) отсутствие гипернефроидных изменений;
- 5) возраст старше 15 лет.

Метастазирование

От 20 до 50 % взрослых больных НБ имеют метастазы на момент постановки диагноза [7, 35, 37]. Наиболее частой мишенью для отдаленных метастазов являются легкие. Другие локализации метастазов — печень, кости, лимфатические узлы, кожа, мочевого пузыря, сигмовидная кишка, орбита, спинной мозг, контралатеральная почка [35, 37].

В ряде случаев метастазы НБ имеют морфологические особенности, отличающие их от первичной опухоли. Так, M. Tomobe и соавт. (1994) сообщают о 41-летнем мужчине, которому после аутопсии был поставлен диагноз опухоли Вильмса с метастазами в легкое [44]. Гистологическое исследование выявило различия в рисунке обоих очагов. Опухоль почки представляла собой нефробластомный подтип, а опухоль легкого состояла из эпителиального компонента.

Лечение

Изучение проблемы НБ у взрослых демонстрирует, что наибольшие трудности возникают при выборе методов терапии. На сегодняшний день данные, представленные в литературе, убеждают в отсутствии единого мнения о стратегии и тактике лечения. Ввиду того, что НБ является истинно детской опухолью, некоторые авторы используют принципы терапии, разработанные онкологами-педиатрами. Однако большинство клиницистов приходят к заключению о неблагоприятном прогнозе при данном виде опухоли у взрослых.

S. P. Hsieh и соавт. (1996) сообщили о наблюдении за женщиной 46 лет, у которой диагностирована II клиническая стадия опухоли

Вильмса. Больной была выполнена радикальная нефрэктомия с последующей послеоперационной химио- и радиотерапией согласно рекомендациям Национального исследования НБ. Аналогичное наблюдение за чернокожим 22-летним больным с НБ II стадией приводят С. J. Godet и соавт. (1987) [19]. В послеоперационном периоде проводилась лучевая терапия на ложе удаленной почки (4000 Рад) и адъювантная химиотерапия дактиномицином и винкристином. Безрецидивный период с момента оперативного вмешательства составил 6 лет.

В отличие от представленных выше случаев, когда больным со II стадией НБ проводилась комплексная терапия (хирургическое, лучевое и лекарственное лечение), некоторые авторы при лечении II стадии опухоли Вильмса используют только комбинацию хирургического и лекарственного методов, как это принято в детской онкологии.

Так, M. U. Hentrich и соавт. (1995) сообщают о 2 собственных наблюдениях за больными II стадией и благоприятным гистологическим вариантом НБ [21]. Пациентка 52 лет имела поздний рецидив нефробластомы через 21 год после нефрэктомии. После удаления опухоли больная получала адъювантную химиотерапию дактиномицином и винкристином. Ремиссия составила 44 мес. У второй пациентки 33 лет опухоль была выявлена случайно. Выполнена радикальная нефрэктомия и проведена адъювантная химиотерапия дактиномицином и винкристином. Ремиссия после операции длилась 24 мес. Авторы приходят к заключению, что хирургическое вмешательство в сочетании с двухкомпонентной химиотерапией дактиномицином и винкристином предпочтительнее при лечении пациентов со II стадией НБ.

N. J. Slevin и соавт. (1987) сообщают о 5 собственных наблюдениях НБ у взрослых, которым были проведены нефрэктомия, лучевая и полихимиотерапия. Схемы лечения были взяты по образцу лечения НБ у детей. Однако 4 из 5 пациентов умерли в течение 12 мес. после операции. У всех 5 больных было зарегистрировано прогрессирование заболевания во время проведения химиотерапии. Авторы приходят к выводу о необходимости изменения режимов химиотерапии у взрослых.

На худший прогноз при НБ у взрослых по сравнению с таковым в педиатрической клинике указывают R. C. Abratt и соавт. (1990). Приводится описание 23-летней пациентки с опухолью Вильмса [9]. Первый рецидив имел место после облучения области живота и адъювантной химиотерапии винкристином и дактиномицином. Второй рецидив развился после высокодозного лечения доксорубици-

ном. Далее пациентка лечилась с применением цисплатина и этопозиды. Безрецидивная выживаемость составила около 75 мес. после последнего проявления заболевания. Впоследствии женщина родила здорового ребенка.

Изначально предполагалось, что худшие результаты у взрослых связаны с запущенностью заболевания, высокими стадиями при первом обращении. Однако при сравнении выживаемости в группах больных с одними и теми же стадиями у взрослых и детей результаты и прогноз были упорно неутешительными для взрослых пациентов [32, 41]. Этому же мнения придерживаются R. Abadir (1981), G. Vozeman и соавт. (1995), M. M. Segura и соавт. (1998).

L. E. Veiley и соавт. (1987) сообщают о 4 случаях опухоли Вильмса у взрослых и проводят сравнение диагностики, лечения и выживаемости с данными мировой литературы. По мнению авторов, для улучшения показателей выживаемости агрессивная хирургическая и медикаментозная терапия необходима. Рекомендовано для всех пациентов НБ в схемы химиотерапии включать винкристин и дактиномицин и в обязательном порядке рассматривать вопрос об использовании лучевого лечения.

Особые трудности представляет лечение анапластического варианта НБ. G. Vozeman и соавт. (1995) представили 2 случая заболевания опухолью Вильмса IV степени анаплазии у взрослых женщин. Первая пациентка лечилась в классической манере с применением лучевой и химиотерапии, состоящей из традиционных агентов, используемых онкологами-педиатрами, — винкристина и дактиномицина. Наблюдалась частичная чувствительность к препаратам. Больная умерла от развившихся осложнений химиотерапии на фоне прогрессирования опухолевого процесса. Вторая пациентка лечилась по нестандартной схеме, разработанной для резистентных солидных новообразований, а также их рецидивов у детей. После проведенной нефрэктомии больная показала прекрасную переносимость 3 курсов лекарственного лечения с полным регрессом метастазов в легких и печени. Авторы считают, что при лечении НБ у взрослых при любой стадии требуется применение комплексной терапии: хирургического удаления опухоли, лучевого лечения и мультимодальной химиотерапии. Ввиду того что использование традиционных схем химиотерапии, применяющихся в онкопедиатрии, неэффективно, рекомендованы комбинации лекарств, состоящие из этопозиды, препаратов платины, ифосфомида.

Данные агенты могут назначаться взрослым больным НБ при рецидивах и резистент-

ных формах, а также в качестве альтернативного режима для первой линии химиотерапии [9, 10].

Редкие локализации нефробластомы у взрослых

Особую группу больных НБ составляют пациенты с внепочечной локализацией новообразования.

R. Gursoy и соавт. (1995) представили очень редкую патологию — экстраренальную НБ у взрослого. Приведено наблюдение за пациенткой 48 лет, поступившей в гинекологическое отделение по поводу выявленных при обследовании патологических абдоминальных масс. Больной выполнено хирургическое вмешательство по поводу предполагаемой овариальной опухоли. Диагноз экстраренальной опухоли Вильмса был поставлен после патогистологического исследования операционного материала.

R. S. Muc и соавт. (2001) приводят наблюдение за женщиной 42 лет, у которой при обследовании была обнаружена некротизированная масса на полиповидной ножке, прорастающая в цервикальный канал [31]. Выполнена полипэктомия. Спустя 6 мес. больная обратилась повторно с жалобами на обильные маточные кровотечения. В верхних отделах влагалища была обнаружена некротизированная опухоль. КТ органов брюшной полости и малого таза выявила присутствие узлового образования тазовой локализации, исходящего из нижнего правого сегмента матки с оттеснением влево мочевого пузыря. Патологии со стороны почек (в частности, гидронефроза), первичной опухоли яичника и метастазов не обнаружено. Пациентке выполнена чрезбрюшинная экстирпация матки с придатками и субтотальная резекция опухоли. Учитывая нерадикальность оперативного вмешательства, женщине провели послеоперационное облучение. Несмотря на это, больная умерла спустя год после постановки диагноза от развившегося массивного кровотечения из сосудов малого таза на фоне прогрессирования опухолевого процесса.

R. J. Vabaian и соавт. (1980) считают, что критериями экстраренальной опухоли Вильмса у взрослых являются наличие примитивного бластемного компонента, а также присутствие эмбриональных тубулярных или гломерулярных структур. Дополнительно исключается присутствие ренальной опухоли Вильмса или тератомы, и пациент должен быть старше 15 лет.

Крайне редкой формой опухоли является билатеральная НБ, в то время как в детском возрасте данная патология регистрируется относительно часто. Двухмутацион-

ная теория онкогенеза предполагает ведущую роль презиготных и постзиготных мутаций в механизме развития НБ. Вполне возможно, что недавнее открытие постзиготной делеции в кольце 11p13 хромосомы 11 у взрослых пациентов сможет объяснить малую частоту возникновения билатеральной НБ в старшем возрасте. Ранняя диагностика затруднена из-за неспецифичности симптоматики. Компьютерная томография, ультрасонография и ангиография являются важными инструментами в раннем распознавании опухоли.

Из-за редкости заболевания каких-либо протоколов терапии пока не разработано. Хотя использовалось комплексное лечение, включающее хирургический, химиотерапевтический и лучевой методы, результаты его были неоднозначны по своей эффективности. Авторы приводят случай из литературного источника и описывают собственное наблюдение билатеральной НБ у взрослого, проявившейся организованной гематомой [28].

Таким образом, имеющиеся в литературе сведения о частоте, возрасте, особенностях клиники, диагностики, лечения НБ у взрослых позволяют продвигаться в понимании данной редкой онкологической патологии.

Очевидно, что специалисты-онкологи, говоря о НБ у взрослых, хотели бы видеть аналогию с таковым заболеванием детского возраста, т. к. именно при лечении данной патологии педиатры-онкологи достигли очень высоких результатов терапии. По мере накопления клинического опыта исследователи постепенно находят ответы на вопросы, связанные с особенностями возникновения и течения опухоли Вильмса у взрослых. На этом фоне ощутимо отсутствие целенаправленных исследований, основанных на достаточном материале и посвященных одной из важных проблем современной онкоурологии.

Литература

1. Дурнов Л. А., Ахмедов Б. П., Бухны А. Ф. Педиатрическая онкология: Учебное пособие. — Душанбе: Маориф, 1986. С. 75
2. Дурнов Л. А., Т. А. Шароев, В. И. Лебедев, Козлова В. М. Нефробластома — тест-объект детской опухоли // Современная онкология. — 2001. — № 4, Т. 3. — С. 173.
3. Князева П. И., Белова М. В., Цисар А. Л., Мельчинская С. И., Мальцева Г. И. Случай метастазирования нефробластомы в надпочечник с клиникой гормонально-активной опухоли / Сб. научных работ «Человек и его здоровье». — 1999. — Вып. 2. — С. 140–142.
4. Неймарк А. И., Давыдов А. В., Мазырко А. В. // Урол. и нефрол. — 1985. — № 6. — С. 22–23.

5. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка / Под ред. Т. Е. Ивановской, Л. В. Леоновой. — 1989. С. 261–262.

6. Шимке Р. Н. Генетика человека. — М., 1981. С. 27–35.

7. Abe Kazuhiro, Wada Tetsuro, Ueda Masataka, Ohishi Yukihio. Wilms tumor in adult female. Hinyokika kiyo // Acta Urol. Jap. — 2000. — Vol. 46, No. 6. — P. 405–408.

8. Abadir R. Wilms' tumors in adults // J. Surg. Oncol. — 1981. — Vol. 16. — P. 175–178.

9. Abratt R. P., Dupreez H. M., Kaschula R. Adult Wilms' tumor: cisplatin and etoposide for relapse after adjuvant chemotherapy // Cancer. — 1990. — Vol. 65. — P. 890–892.

10. D'Angio G. J., Breslow N., Beckwith J. B., Evans A., Baum H., de Lorimier A., Fernbach D., Hrabovsky E., Jones B., Kelalis P. et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study // Cancer. — 1989. — Vol. 64. — P. 349–360.

11. Baba K., Yamaguchi O., Nomiya M., Hashimoto T., Yoshimura Y., Shiraiwa Y., Sato Y., Iwaya F., Hoshino S. A case of adult Wilms' tumor with vena caval involvement // Hinyokika Kiyō. — 1995. — Vol. 41. — P. 369–372.

12. Babaian R. J., Skinner D. G., Waisman J. Wilms' tumor in the adult patient: diagnosis, management, and review of the world medical literature // Cancer. — 1980. — Vol. 45. — P. 1713–1719.

13. Beiley L. E. et al. // Am. Surg. — 1987. — Vol. 53(3). — P. 149–155.

14. Biyani Chandra Shekhar S., Lele Subhash K., Steele P. R. M., Powell Christopher S. Nephroblastoma in a 76-year-old male // Urol. Int. — 1998. — Vol. 60, No. 4. — P. 242–244.

15. Bozeman G., Bissada N. K., Abbound M. R., Laver J. Adult Wilms' tumor: prognostic and management consideration // Urology. — 1995. — Vol. 45(6). — P. 1055–1058.

16. Butler D., Buchino J. J., Jose B., Lindberg R. D., Spanos W. J., Paris K. J. Wilms' tumor in an adult: a case report and review of the literature // J. Ky Med. Assoc. — 1997. — Vol. 95. — P. 191–196.

17. Chang S. Y., Ma P. P., Lee W. H. Adult Wilms' tumor // J. Surg. Oncol. — 1988. — Vol. 30. — P. 283–286.

18. Chuang P. K., Ng K. F., Liao S. K. Adult Wilms' tumor presenting as acute abdomen with elevated serum lactate dehydrogenase-4 and -5 isoenzymes: cases report // Changeng Yi Xue Za Zhi. — 2000. — Vol. 23. — P. 235–239.

19. Godec P. J., Smith S. J., Belzer M. B., Strom R. L. Triple therapy for adult Wilms' tumor // Urology. — 1987. — Vol. 30. — P. 147–152.

20. Gursoy R., Akyol G., Tiras B., Guner H., Sahin I., Kursaklioglu S., Uluoglu O. Adult extrarenal Wilms' tumor. A case report // Gynecol. Obstet. Invest. — 1995. — Vol. 40. — P. 141–144.

21. Hentrich M. U., Meister P., Brack N. G., Lutz L. L., Hartenstein R. C. Wilms tumor in adults. Report of cuses and review // *Cancer*. — 1995. — Vol. 75. — P. 545–551.
22. Hsieh S. P. et al. Wilms' tumor in adults: case report // *Chung Hua I Hsueh Tsai Chin (Taipei)*. — 1996. — Vol. 58(4). — P. 286–290.
23. Heyns P. F., Rossouw D. J. Spontaneous rupture of adult Wilms' tumor // *Cancer*. — 1989. — Vol. 64. — P. 173–177.
24. Kioumehri F. et al. // *AM. J. Roentgenol.* — 1989. — Vol. 152(2). — P. 299–302.
25. Kumar R., Ampara E., David R., Fagan P., Morettin L. Adult Wilms' tumor: clinical and radiological features // *Urol. Radiol.* — 1984. — No. 314. — P. 164–169.
26. Lesourd A., Le Thai B., Teillac P., Brocheriou P. Nefroblastome de l'adulte. A propos de deux cas dont un avec etude immunohistochemique // *Arch. Anat. Cytol. Pathol.* — 1996. — Vol. 44, No. 1. — P. 46–48.
27. Merten D. F., Yang S. S., Bernstein J. Wilms' tumor in adolescence // *Cancer*. — 1976. — Vol. 37. — P. 1532–1538.
28. Mishriki Y., D'Amore J., Harris M., Nathanson L. Билатеральная опухоль Вильямса у взрослых // *Cancer*. — 1987. — Vol. 59. — P. 1210–1213.
29. Moody A. M. et al. // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1996. — Vol. 26(23). — P. 153–159.
30. Motoi I. et al. Опухоль Вильямса у взрослого пациента: доклад случая // *Hinyokika Kyo.* — 1987. — Vol. 33(2). — P. 259–263.
31. Muc R. S., Grayson W., Grobbelaar J. J. Adult Extrarenal Wilms' Tumor Occurring in the Uterus: a Case Report and Review of the Literature // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2001. — Vol. 125, No. 8. — P. 1081–1083.
32. Palou J., Banus J. M., Bellmunt J., Carulla J., Egido R. Wilms' tumor in an adult patient // *Urol. Int.* — 1988. — Vol. 43. — P. 349–351.
33. Roberts D. J., Haber D., Sclar J., Crum P. P. Extrarenal Wilms' tumors: a study of their relationship with the classical Wilms' tumor using expression of WT-1 as a molecular marker // *Lab. Invest.* — 1993. — Vol. 68. — P. 528–536.
34. Ross E. A., Pinto J. Nefroma multiquistico en una adulta informe de un caso // *Arch. Hosp. Vargas*. — 1995. — Vol. 37, No. 3–4. — P. 165–168.
35. Roth D. R., Wright J., Cawood P. D., Pranke D. W. Nephroblastoma in adults // *J. Urol.* — 1984. — Vol. 132. — P. 108–110.
36. Roy P. et al. // *J. Radiol.* — 1987. — Vol. 68(12). — P. 763–776.
37. Saitoh H., Shiramizu T., Nakamura K., Satoh T. Influence of age and nephrectomy on metastatic patterns in Wilms' tumors // *Tokai J. Exp. Clin. Med.* — 1982. — Vol. 7. — P. 345–354.
38. Segura Martin Miguel, Lorenzo Romero Juan, Salinas Sanchez Antonio, Hernandez Millan Ibrahim, Ruiz Mondejar Rafael, Iniguez de Onzono Luis, Virseda Rodriguez Julio. Tumor de Wilms' des adulto. Descripcion de un caso clinico // *Arch. esp. urol.* — 1998. — Vol. 51, No. 7. — P. 705–708.
39. Sugimura Y., Yanagawa M., Tochigi H., Sakurai M., Hioki T., Hayashi N., Tajima K., Kawamura J. A case report of adult Wilms' tumor // *Hinyokika Kyo.* — 1989. — Vol. 35. — P. 1173–1177.
40. Shaieb M. D., Harpstrite J. K., Singer D. I. Recurrent Wilms' tumor in an adult presenting with bone metastasis. A case report // *Am. J. Orthop.* — 1998. — Vol. 27. — P. 50–52.
41. Slevin N. J., Mc William L. J., Pearson D. Adult nephroblastoma — five cases treated by surgery, radiotherapy and chemotherapy // *Clin. Radiol.* — 1987. — Vol. 38(5). — P. 483–486.
42. Smiola L. et al. Mesoblastic nephroma. Rure tumor in adults // *J. Urol. (Paris)*. — 1989. — Vol. 95(7). — P. 423–426.
43. Tlili-Graies K., Amara H., Gharbi-Jemni H., Bakir-Abassi D., Ben Ahmed S. el Kamel R., Korbi S., Mosbah F., Jeddi M. Acute pyelonephritis and subcapsular hematoma revealing nephroblastoma at the age of 15 years // *Arch. Pediatr.* — 1997. — Vol. 4. — P. 853–856.
44. Tomobe M., Imada S., Miyanaga N., Uchida K., Akaza H., Koiso K., Yazawa T., Ogata T. Adult Wilms' tumor with histologically dissimilar lung metastasis // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. — 1994. — Vol. 85. — P. 508–511.
45. Watanabe K. et al. // *Radiat. Med.* — 1996. — Vol. 14(5). — P. 287–291.
46. Winter et al. Нейробластома у взрослых // *Urology*. — 1990. — Vol. 29(4). — P. 219–225.
47. Yamashita Akemi, Yasuda Masaharu, Sugita Osamu, Yamashita Motoyuki, Shuin Taro. A case of adenosarcoma of the kidney (Wilms tumor in adults) // *Hinyokika Kyo Acta Urol. Jap.* — 1998. — Vol. 44, No. 6. — P. 411–414.

М. А. Рубанский, Н. А. Кошечкина, В. И. Лебедев

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ СОЛИДНЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ (КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ). ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Резюме

В педиатрической практике злокачественные солидные опухоли желудочно-кишечного тракта встречаются редко. В большинстве случаев опухоли пищеварительного тракта имеют неблагоприятный прогноз. До 95 % злокачественных солидных опухолей желудочно-кишечного тракта у детей составляют аденокарциномы. На начальных стадиях заболевания клиническая картина не имеет патогномоничной симптоматики. В диагностике наряду с анамнестическими данными и клиническими проявлениями ведущее место занимают методы лучевой и эндоскопической диагностики. Радикальное оперативное вмешательство при злокачественных новообразованиях пищеварительного тракта у детей является методом выбора и дает надежду на выздоровление. Применяемая в настоящее время полихимиотерапия и лучевая терапия малоэффективны и используются, как правило, в сочетании с оперативным лечением.

Ключевые слова: заболеваемость, патоморфология, клиника, диагностика, лечение.

М. А. Rubansky, N. A. Koshechkina, V. I. Lebedev

MALIGNANT SOLID TUMORS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN (CLINIC, DIAGNOSIS, TREATMENT). REVIEW

Institute of Pediatric Oncology and Hematology N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Abstract

In pediatric practice malignant solid tumors of the gastroenteric path are seldom. In most cases cancer of the digestive path has the adverse forecast. The pathomorphology of all kinds of cancer does not differ from those at adults. Up to 95 % of all malignant solid tumours of the gastroenteric path at children are presented by adenocarcinoma. At the initial stages of disease the clinics is similar to other diseases, and at the developed stages corresponds to the struck body or to the localization of metastases. In diagnostics, besides complaints and clinical displays, radiological and endoscopical methods are principal. With carcinoma digestive expenditure radical operation is a method of choice and gives hope for recovery. Polychemotherapy and ray-therapy are ineffective and used, as a rule, as a complex therapy with operative treatment.

Key words: common data of disease, pathomorphology, clinics, diagnostics, treatment.

В педиатрии злокачественные эпителиальные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют, по данным разных авторов, 0,8–6 % всех солидных опухолей [1, 2, 4, 5, 11, 12]. Заболеваемость и смертность от новообразований ЖКТ отличаются в различных странах мира. Наиболее высока заболеваемость раком желудка у взрослых в Японии, странах Юго-Восточной Азии и США, частота данной патологией у детей в этих странах не отличается от средних показателей по ми-

ру [2, 8, 12]. Распространенность злокачественных опухолей ЖКТ составляет приблизительно 1 человек на 1 млн детского населения. Так, в США у пациентов моложе 20 лет ежегодно выявляется около 80 случаев рака толстой кишки [8, 12, 13]. По данным большинства авторов, рак пищеварительной трубки у детей имеет неблагоприятный прогноз [2, 3, 6, 12]. У них наиболее часто встречаются солидные опухоли толстой кишки и брыжейки. Среди всех злокачественных опухо-

лей толстой кишки у детей до 95 % составляют аденокарциномы. Злокачественные опухоли желудка встречаются крайне редко. В анализируемой литературе найдены единичные описания данной патологии у детей [1, 9]. Карциноидные опухоли также встречаются сравнительно редко и характеризуются низкой степенью малигнизации. У взрослых больных они составляют от 4 до 8 % всех опухолей ЖКТ. У детей описаны единичные наблюдения. В 60–90 % случаев карциноид локализуется в червеобразном отростке, реже — в области тонкой и толстой кишки [3, 13]. Патологическая морфология всех видов рака ЖКТ у детей не отличается от таковой у взрослых. Предрасполагающими факторами развития злокачественного опухолевого процесса толстой кишки у детей являются: неспецифический язвенный колит, семейный полипоз, синдром Гарднера [6].

На ранних стадиях злокачественные опухоли ЖКТ характеризуются бессимптомным течением, отсутствием патогномичных признаков [1, 4, 12]. Симптоматика нарастает постепенно, по мере роста опухолевого узла. Клиническая картина солидных опухолей ЖКТ описана рядом авторов [1, 3, 4, 5, 9, 11, 12, 13]. Наиболее важные симптомы можно разделить на три группы:

1. Незначительные изменения самочувствия ребенка, ухудшение аппетита, потеря массы тела, быстрая утомляемость, слабость. Специфических симптомов поражения пищеварительного тракта нет.

2. Клинические проявления болезни напоминают типичные симптомы заболеваний ЖКТ неопухолевой природы. В результате назначения соответствующей терапии, как правило, вначале отмечается положительная динамика, указывающая на «эффективность» проводимой терапии, что успокаивает врача и родителей.

3. Клинические симптомы соответствуют развернутой картине опухолевого поражения. Появляются специфические проявления в виде диспепсии, нарушения функций кишки, боли в животе, кровотечения, симптомы острого живота.

Необходимо отметить, что диспепсические явления встречаются у детей несколько чаще, чем у взрослых [1]. Нередко в периферической крови выявляется анемия, обусловленная развитием основного заболевания или кровотечением. Иногда клиническая симптоматика развивается быстро, по типу острого живота.

Клинические проявления опухолей толстой кишки зависят от локализации процесса.

Среди злокачественных солидных новообразований толстой кишки в детском возрасте

наиболее часто встречается аденокарцинома [2, 6, 12].

Карциноидные опухоли чаще всего локализуются в червеобразном отростке. Они не имеют патогномичных симптомов и обычно протекают под маской острого или хронического аппендицита. Острый аппендицит, развившийся на фоне карциноида, протекает атипично, часто осложняется образованием аппендикулярного инфильтрата. Карциноидные опухоли, расположенные вне аппендикса, нередко метастазируют, что приводит к развитию карциноидного синдрома, клинически проявляющегося диареей, бронхоспазмом и вазомоторными нарушениями, что связано с повышенной секрецией опухолевой тканью серотонина [3, 13].

Клиническая картина злокачественных опухолей кишки зависит не только от локализации, но и от морфологического типа опухоли. Так, для злокачественных новообразований тонкой кишки более характерна картина нарастающей кишечной непроходимости, в то время как для лимфопролиферативных заболеваний из-за быстрого роста и генерализации характерны интоксикация и болевой синдром [4, 5].

В клинической картине рака желудка одним из ведущих симптомов является боль в животе. Часто встречаются такие симптомы, как бледность кожных покровов, слабость, снижение аппетита, похудание, диспепсические явления. Клинические проявления зависят от локализации опухолевого образования в желудке. Для детей старшей возрастной группы, так же как и для взрослых, характерен синдром малых признаков: похудание, снижение или потеря аппетита, нарастающая анемия, апатия, желудочный дискомфорт.

Таким образом, клиническая симптоматика злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта разнообразна. Поэтому необходима адекватная оценка каждого симптома. До настоящего времени установление диагноза злокачественной солидной опухоли ЖКТ у детей запаздывает, что связано с редкостью данной патологии, бессимптомным течением на ранних стадиях опухолевого процесса, отсутствием должного внимания со стороны родителей на расстройства функций ЖКТ у ребенка, недостаточной онкологической настороженностью врачей общей лечебной сети [1, 4, 9, 11, 12]. Особенности диагностики опухолей ЖКТ у детей (в первую очередь, у пациентов младшего возраста) являются отсутствие или невнятность жалоб. На начальных стадиях развития злокачественных опухолей ЖКТ данные объективного клинического обследования неопределенны

и скудны [2, 3, 11]. Наиболее часто встречаются симптомы общего характера: снижение аппетита, потеря массы тела, периодическая боль в области живота. Кроме того, злокачественные новообразования пищеварительной трубки в детском возрасте маскируются клинической картиной ряда соматических заболеваний. Крайняя редкость рака желудка в детском возрасте, отсутствие патогномичных симптомов и онкологической настороженности приводят к значительной задержке диагностики. Средняя продолжительность времени для установления диагноза рака желудка составляет 11 мес., что значительно превышает соответствующий срок у взрослых больных [1, 12]. Сочетание таких трех признаков, как ухудшение аппетита, потеря массы тела, слабость, с точки зрения онколог-педиатра, являются достаточными для детального обследования различных органов и систем больного [1, 2]. Тщательный сбор анамнестических данных, пальпация живота, ректальное пальцевое исследование крайне важны для установления диагноза в максимально короткие сроки.

Нередко в брюшной полости при пальпации определяются бугристые опухолевые узлы. Неподвижность опухолевого узла при пальпации свидетельствует, как правило, о прорастании опухоли в соседние органы и ткани. При новообразованиях, локализующихся в нижних отделах сигмовидной кишки, в прямой кишке, ректальное пальцевое исследование кишки обязательно. Эта манипуляция позволяет обнаружить саму опухоль, а также определить ее взаимоотношение с другими органами малого таза.

Патологические выделения при дефекации (слизь, кровь, гной), болевые ощущения, расстройство функции кишки (понос, запор, изменение формы каловых масс), анемия неясной этиологии требуют комплексного обследования ребенка для выяснения причин данных состояний [1, 5, 6, 11, 12]. Результаты клинического осмотра должны дополняться данными лабораторных и инструментальных методов исследования. Также важной диагностической манипуляцией является исследование кала на скрытую кровь. Положительная реакция — основание для более тщательного обследования с целью исключения злокачественного новообразования ЖКТ [1, 2, 11].

Выявление карциноидных опухолей червеобразного отростка практически невозможно. По мнению некоторых исследователей, карциноид способствует возникновению в червеобразном отростке воспалительных изменений. Интраоперационная диагностика также трудна из-за отсутствия специфических макроскопических исследований. Обна-

ружение во время операции булавовидного или колбасовидного утолщения в отростке позволяют заподозрить карциноид [3, 13].

В последнее время большое практическое значение приобретает исследование опухолевых маркеров крови. «Золотым стандартом» для злокачественных новообразований ЖКТ является раково-эмбриональный антиген (РЭА). Его применяют для ранней диагностики злокачественных опухолей толстой кишки и рецидивных опухолей, а также для оценки местного распространения опухолевого процесса, наличия диссеминации. Увеличение уровня РЭА при локализованном раке толстой кишки отмечается приблизительно у 50 % больных. РЭА является неспецифическим маркером для злокачественных солидных новообразований ЖКТ, поскольку он выявляется и при других злокачественных заболеваниях (рак легкого, поджелудочной железы, молочной железы, яичников) и даже при незлокачественных заболеваниях [11, 14]. Высокий уровень РЭА в послеоперационном периоде свидетельствует о нерадикальности проведенной операции, возможном рецидиве и является фактором плохого прогноза у этих пациентов, в т. ч. и у детей.

Среди специальных методов диагностики в настоящее время основное место занимают эндоскопические и рентгенологические методы исследования.

Рентгенологический метод исследования ЖКТ у детей, традиционно считавшийся основным, в настоящее время уступил приоритет эндоскопическим методам диагностики. Рентгенологическое исследование актуально в диагностике врожденных аномалий и пороков развития, органических поражений ЖКТ. Как преимущество рентгенологического метода исследования следует расценивать возможность изучения макроструктуры и функции отделов ЖКТ при рентгенографии и рентгеноскопии. К традиционным стандартам методам исследования ЖКТ относятся исследования пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки с использованием контрастного вещества. В зависимости от роста опухоли выявляются соответствующие рентгенологические признаки. При смешанном росте новообразования с поражением части окружности кишки определяются расширение просвета кишки с четкими контурами и дефекты наполнения. Для эндоинтестинальной полипогрибовидной формы (лимфопролиферативные заболевания) характерны четкий дефект наполнения с внедрением его в толстую кишку и супрастенотическое расширение здоровых петель тонкой кишки перед инвагинатом. В случаях множественного поражения определяются многочисленные

четкие дефекты наполнения. При рентгенографии желудка можно обнаружить опухоль и уточнить ее месторасположение практически во всех случаях [1, 5, 9, 11]. Высокоинформативна для оценки толстой кишки ирригоскопия. Полипозиционное исследование желудка и толстой кишки с контрастированием бариевой взвесью повышает информативность метода до 90 %. Характерным рентгенологическим признаком поражения пищеварительного тракта является наличие дефекта накопления [4, 9, 11].

Ультразвуковая томография (УЗТ) — высокоинформативный метод, уточняющий структурные изменения органов брюшной полости. Физиологичность, безвредность, отсутствие противопоказаний позволяют позиционировать УЗИ как один из ведущих методов в исследовании ЖКТ у детей. Показаниями к УЗИ брюшной полости следует считать: боль в животе, гепатоспленомегалию, синдром холестаза, клинические и параклинические проявления изменения состояния поджелудочной железы, необходимость уточнения состояния желчных протоков и желчного пузыря, подозрение на опухолевый процесс, клинические и параклинические признаки поражения желудка, тонкой и толстой кишки.

Среди диагностических методов исследования ЖКТ фаворитом является эндоскопия, которой для изучения доступна большая часть пищеварительного тракта: желудок, двенадцатиперстная кишка, терминальные отделы тонкой и все отделы толстой кишки. Наиболее широко используется в педиатрической практике фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС). Показаниями к исследованию являются: боль в эпигастральной области, повторная рвота, кровотечение из верхних отделов ЖКТ, динамическое исследование в процессе терапии. Эзофагоскопия, являясь частью ФЭГДС, может использоваться как самостоятельное исследование при врожденных пороках развития пищевода (атрезия, стеноз, пищеводнотрахеальные и бронхиальные свищи, дивертикулы, ахалазия кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы), а также воспалительных, посттравматических (рубцовые стриктуры) и опухолевых процессах. Гастроскопия, позволяющая визуально изучить слизистую оболочку желудка и получить материал для морфологического исследования, наиболее востребована из-за высокой частоты поражения поверхностных структур слизистой оболочки желудка, в распознавании которых другие методы менее эффективны. Дуоденоскопия является завершающим этапом ФЭГДС, как самостоятельный метод не используется, выполняется панэндоскопом. Осмотру доступны все отделы двенадцатиперст-

ной кишки (луковица, верхняя и нижнегоризонтальные ветви, нисходящая часть). Тонкая кишка — наиболее протяженная часть ЖКТ — самая малодоступная область. Возможности эндоскопического исследования тонкой кишки расширились благодаря специальной эндоскопической технике. Колоноскопия позволяет визуально оценить состояние слизистой оболочки толстой кишки, провести прицельную диагностическую биопсию. Выделяют абсолютные (кишечное кровотечение, полипы, рецидивирующая тонкотолстокишечная непроходимость, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, рецидивирующая абдоминальная боль) и относительные (упорный запор, болезнь Гиршпрунга) показания к использованию колоноскопии. Современная техника эндоскопии позволяет при тотальной колоноскопии исследовать терминальные отделы подвздошной кишки. Трудности исследования обусловлены относительно большой длиной брыжейки толстой кишки и склонностью к повышенному петлеобразованию у детей по сравнению с взрослыми.

Эндоскопический метод позволяет исследовать слизистую оболочку пищеварительного тракта и провести биопсию подозрительных или измененных участков для цитологического исследования; эндоскопия с биопсией — выявить ранний рак в 95 % случаев; сочетание рентгенологического и эндоскопического методов исследования — поставить правильный диагноз почти в 100 % случаев [1, 11].

Наиболее точным методом идентификации желудочных новообразований является волоконно-оптическая эндоскопия с прицельной биопсией и цитологическим исследованием материала. ФЭГДС позволяет определить локализацию опухолевого процесса, тип роста, провести биопсию всех подозрительных участков или получить отпечатки с поверхности опухоли [9, 11, 12]. Опухоли толстой кишки, расположенные в любом ее отделе, можно обнаружить путем направленной волоконно-оптической колоноскопии.

При ультразвуковой и компьютерной томографии новообразования пищеварительного тракта визуализируются в виде гипоехогенных образований на фоне утолщения стенки пищеварительной трубки. При прорастании всех слоев стенки желудка, кишечной трубки определяются нарушение дифференцировки слоев, неровность наружного контура. Дифференциальная диагностика опухолевого поражения ЖКТ с воспалительными процессами на ранних этапах заболевания крайне сложна. Поэтому данный метод не является высокоэффективным для определения локализации основного очага поражения [6, 11, 12]. Лапароскопия позволяет уточнить распространен-

ность опухоли по брюшине и на прилежащие органы и ткани. Визуальный осмотр брюшной полости дает возможность определить прорастание опухолью диафрагмы, печени. Сочетание лапароскопии и УЗИ с внутриволокнистыми датчиками позволяет выявить распространенные опухоли в забрюшинное пространство, а также зоны, труднодоступные для других диагностических методов, что повышает информативность метода [5, 11, 12].

В последнее десятилетие в онкологии широко используется метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), чувствительность которого составляет 100 %, точность — 94 %. ПЭТ является наиболее информативным и чувствительным методом для выявления ранних рецидивов рака после оперативного вмешательства и имеет особую ценность у больных с повышенным уровнем опухолевых маркеров.

Цитологическая или морфологическая верификация опухоли — обязательный этап обследования ЖКТ у детей. Материал для цитологического исследования может быть получен при пункции новообразования под контролем УЗИ или КТ, а при лапароскопии — биопсии опухоли. При эндоскопическом и лапароскопическом исследовании, как правило, должна проводиться биопсия опухоли для морфологической верификации выявляемой патологии. В случае невозможности получения материала данными методами необходимо выполнение диагностической лапаротомии.

В лечении солидных опухолей ЖКТ у детей, так же как и у взрослых, применяются три основных метода: хирургическое вмешательство, химио- и лучевая терапия. Большинство детей поступают в стационары с распространенными формами заболевания, в связи с чем важное значение имеют химио- и лучевая терапия. Однако до настоящего времени не разработано эффективных схем полихимиотерапии и режимов лучевой терапии злокачественных солидных опухолей ЖКТ у детей. Рак желудка относится к радиорезистентным опухолям [9, 11].

Основные задачи полихимиотерапии — циторедукция опухоли, перевод новообразования в операбельное состояние с целью облегчения выполнения оперативного вмешательства, эрадикация регионарных и отдаленных метастазов. На протяжении нескольких десятилетий для лечения злокачественных новообразований пищеварительного тракта используется 5-фторурацил, значение которого не утрачено и в настоящее время. Накопленный опыт показал, что эффект достигается у 20–25 % больных. В последние годы предпринимаются попытки его комбинации с другими препаратами. В 90-е го-

ды XX в. в практику вошли новые препараты — иринотекан, оксалиплатин, ралтитрексид,

капецитабин и др. Иринотекан был изучен в монотерапии злокачественных опухолей толстой кишки, у больных, резистентных к 5-фторурацилу. У 40–50 % больных была достигнута стабилизация заболевания. Добавление иринотекана в комбинацию 5-фторурацил с кальция фолиатом увеличивает эффективность с 30 до 50 % [10]. Представителем III поколения препаратов — производных платины является оксалиплатин, эффективность которого при колоректальных опухолях невелика, но в комбинации с фторурацилом и кальция фолиатом колеблется от 26 до 57 % [8, 10]. При прогрессировании заболевания после терапии 5-фторурацилом удается достигнуть хорошего результата и стабилизации более чем у 70 % больных при применении данного сочетания препаратов [7, 15, 17]. Комбинация иринотекана и капецитабина эффективна у 44–55 % больных, а после терапии 5-фторурацилом — у 22 % пациентов. Эффект от монотерапии ралтитрексидом составляет около 20 % [16, 17].

Применение лучевой терапии при опухолях ЖКТ у детей ограничено ввиду опасности повреждения органов брюшной полости. Тем не менее комбинация этих методов, применяющихся после хирургического вмешательства, способны улучшить результаты лечения. До настоящего времени солидные опухоли ЖКТ у детей остаются малочувствительными к химиотерапии и лучевой терапии [9, 7, 11].

Ведущим методом в комплексном лечении больных злокачественными новообразованиями пищеварительного тракта является хирургический. При невозможности выполнения радикальной операции для уточнения морфологического диагноза необходима биопсия. Тип резекции зависит от анатомической локализации опухоли.

По данным некоторых авторов [1, 2, 4, 11, 12], худшие результаты лечения при злокачественных опухолях пищеварительного тракта у детей могут быть обусловлены следующими причинами:

1. Редкость новообразований этой локализации и отсутствие онкологической настороженности у родителей и врачей общей лечебной сети.
2. Высокий процент малодифференцированных форм опухолей, с которыми связаны частота метастазирования и невозможность радикального оперативного вмешательства.
3. Малоэффективность современных схем полихимиотерапии.

Тактика лечения злокачественных солидных новообразований ЖКТ зависит, в первую

очередь, от стадии заболевания и гистологического варианта опухоли. Появление метастазов резко ухудшает прогноз у данной категории больных. Как правило, дети поступают в стационары с III–IV стадией болезни и только комплексный подход — операция, химио- и лучевая терапия — увеличивает выживаемость этой категории больных и дает им шанс на выздоровление при генерализованных формах заболевания [2, 4, 12].

По данным некоторых авторов, прогноз при новообразованиях желудка I–II стадии в детском возрасте лучше чем, у взрослого контингента больных [1, 2, 9, 11]. В то же время распространенные формы злокачественных опухолей желудка у детей имеют худший прогноз. В отличие от взрослых пациентов, результаты лечения детей, страдающих новообразованиями толстой кишки, остаются неудовлетворительными.

Таким образом, в доступной нам отечественной и зарубежной литературе, посвященной злокачественным солидным опухолям ЖКТ у детей, в настоящее время нет общепринятых и разработанных схем химиотерапии и лучевой лечения. Существующие режимы полихимиотерапии приводят лишь к частичному эффекту. Главным и ведущим методом остается хирургический. Поэтому раннее распознавание злокачественных опухолей и, соответственно, начало специфического лечения, при котором можно выполнить радикальное оперативное вмешательство, является определяющим фактором прогноза и выживаемости у детей с солидными злокачественными опухолями ЖКТ.

Литература

1. Бондарь И. В. Злокачественные эпителиальные опухоли у детей: Дис... канд. мед. наук. — М., 1993. — С. 112–124.
2. Бондарь И. В., Кошечкина Н. А. Особенности клиники, диагностики и лечения злокачественных эпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта у детей / Материалы 3-й Всесоюз. конф. по детской онкологии. — М., 1991. С. 69–70.
3. Казаков В. О., Жуков В. А. Карциноид червеобразного отростка у детей. В: Сборник «Актуальные вопросы педиатрии и хирургии детского возраста». — Екатеринбург, 1995. С. 97–99.
4. Ситковский Н. Б. Злокачественные опухоли желудка и кишечника у детей // Клиническая хирургия. — 1981. — Т. 5. — С. 24–27.
5. Словоцков Н. А., Михайлов Р. А. Клиника, диагностика и неотложная хирургия опухолей тонкой и слепой кишок у детей. В: Сборник «Актуальные вопросы неотложной хирургии». — Самара, 1989. С. 95–101.
6. Bhatia S., Pratt C. Family history of cancer in children and young adults with colon cancer // J. Med. Pediatr. Oncol. — 1999. — No. 33. — P. 470.
7. Grothey A., Deshler B. et al. Benefit of combination chemotherapy in front-line treatment of advanced colorectal cancer / 4th Int. Conf. Biol. Prev. Treat. Gastrointest. Malign. Cologne. — 2001. P. 36.
8. Cheeseman S., Joel S., Chester J. Regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer // Br. J. Cancer. — 2002. — Vol. 87(4). — P. 393–399.
9. Kokkola A., Sipponen P. Gastric carcinoma in young adults // J. Hepatogastroenterology. — 2001. — No. 48(42). — P. 1552–1555.
10. Salts L. B., Douillard J. Y., Pirota N. Irinotecan plus fluorouracil, leucovorin for metastatic colorectal cancer // J. Oncologist. — 2001. — No. 6. — P. 81–91.
11. Pizzo P. A., Poplack D. G. Cancer of the stomach and colon in children. In: Clinical Pediatric Oncology. Principles and practice. — Philadelphia: J. B. Lippincott Comp., 2001. — P. 768–769, 771–775.
12. Shankar A., Renaut A. et al. Colorectal carcinoma in adolescents // J. Ann. R. Coll. Surg. Engl. — 1999. — No. 81. — P. 100.
13. Soga J. Carcinoids of the colon and ileocecal region // J. Exp. Clin. Cancer. — 1998. — Vol. 17(2). — P. 139–148.
14. Turollo A., Balani A. Prognostic importance of preoperative CEA, in patients with colorectal cancer // Chir. Ital. — 2002. — Vol 54(4). — P. 469–476.
15. Wolmark N. et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer // J. Natl. Cancer. — 1988. — No. 80. — P. 30–36.
16. Twelves C. et al. Capecitabine in combination with Oxaliplatin as first-line chemotherapy for patient with advanced or metastatic colorectal cancer // Eur. J. Cancer. — 2001. — No. 37. — P. 272.
17. Kerr D. Combination chemotherapy of capecitabine and other cytostatic agents in metastatic colorectal cancer / 4 Int. Conf. Biol. Prev. Treat. Gastrointest. Malign. Cologne. — 2001. P. 107–221.

М. А. Шабанов¹, Ю. В. Пашков², А. В. Сухарев³, П. А. Керимов², В. Г. Поляков²

ОПУХОЛЬ ЖЕЛТОЧНОГО МЕШКА С ПЕРВИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ В ПЕЧЕНИ: ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹ НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

² НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

³ Кафедра детской онкологии РМА ПО, Москва

Резюме

Опухоль желточного мешка с первичной локализацией в печени у детей встречается редко. В мировой литературе упоминается менее чем о 20 случаях. Имеется множество гистологических типов данного новообразования, таких как псевдопапиллярный (включающий тельца Шиллера—Дюваля), ретикулярный, тубулярный (или микрокистозный), поливезикулярный, солидный, гепатоидный, энтероидный и париетальный. У пациентов повышен уровень альфа-фетопротеина в крови. Неоадъювантная химиотерапия на основе цисплатина в сочетании с операцией или без нее может быть эффективна в лечении этих опухолей.

В статье сообщается еще об одном наблюдении опухоли желточного мешка с первичной локализацией в печени. Это второй случай, который имел место в Российском онкологическом научном центре.

Ключевые слова: опухоль, желточный мешок, дети, онкология, печень, альфа-фетопротеин, химиотерапия, операция.

PRIMARY YOLK SAC TUMOR OF THE LIVER: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

¹ Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

² Institute of Pediatric Oncology and Haematology, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

³ Department of pediatric oncology Russian Academy of Advance Medical Studies, Moscow

Abstract

Primary yolk sac tumor of the liver is a rare tumor in childhood. Fewer than 20 cases have been reported in a world literature. There are many histologic types, such as a pseudopapillar (including Shiller—Duval areas), reticular, tubular (or a microcystic), polyvesicular, solid, hepatoid, enteroid and parietal. The patients have a high level of alpha-fetoprotein in blood. Neoadjuvant cisplatin based chemotherapy with or without surgery may be effective in the treatment of these tumors.

The authors of this article also report about the case of a primary yolk sac tumor in the liver. This is a second case, which have been occurred and described in the Russian Cancer Scientific Research Center.

Key words: tumor, yolk sac, children, oncology, liver, alpha-fetoprotein, chemotherapy, surgery.

Опухоль желточного мешка (ОЖМ), или опухоль эндодермального синуса, является наиболее частым типом герминогенных опухолей у детей; встречается как в чистом виде, так и в сочетании с другими типами герминогенных опухолей [9]. Термином «опухоль желточного мешка» обозначают злокачественную герминогенную опухоль с экстраэмбриональной эндодермо-мезобластической дифференцировкой [28].

Обычно ОЖМ в чистом виде локализуется в гонадах (яичках, яичниках) либо экстрагонадно (крестцово-копчиковая область) [8, 20, 26]. Между тем описаны отдельные наблюдения с первичной локализацией опухоли в области III желудочка головного мозга, шишковидной железы, переднего средостения, забрюшинного пространства, влагалища, печени [1, 2, 13, 22, 24, 30]. Считается, что эти опухоли возникают из тотипотентных

примордиальных герминогенных клеток — гоноцитов, отклонившихся от нормального пути миграции из зоны желточного мешка в урогенитальный гребень в раннем эмбриональном периоде.

Клинически, независимо от локализации, опухоль характеризуется быстрым ростом; метастазирует лимфогенно, гематогенно и имплантационно. У детей в возрасте до 2 лет опухоль чаще дает гематогенные метастазы [3, 19].

В сыворотке крови больных детей всегда определяется повышенный уровень альфа-фетопротеина (АФП), являющегося специфическим маркером элементов желточного мешка, поскольку клетки ОЖМ, так же как и клетки нормального желточного мешка, синтезируют АФП. Это подтверждено результатами иммуногистохимических исследований клеток нормального первичного желточного мешка бластоцисты зародыша, а также вторичного желточного мешка эмбрионидных телец в полиэмбрионе [11, 18, 27]. Обнаружена четкая корреляция между повышенным уровнем АФП сыворотки крови и наличием элементов опухоли желточного мешка в составе герминогенных опухолей сложного строения [17].

До настоящего времени в мировой литературе описано 19 наблюдений первичной опухоли желточного мешка печени [1, 15, 29], из них 9 (50 %) — у взрослых [12, 21]; по 1 наблюдению гепатобластомы [6] и гепатоцеллюлярного рака [23] в сочетании с элементами желточного мешка. Также имеются 2 наблюдения зрелой тератомы печени в сочетании с элементами опухоли желточного мешка [10, 32].

Возраст больных с первичной ОЖМ печени колебался от 8 мес. до 62 лет. Типичными проявлениями заболевания были увеличение живота в объеме и боль вследствие быстрого роста образования в печени. Основным методом лечения является хирургическое удаление опухоли, хотя в последнее время появились сообщения об успешной артериальной эмболизации [14] или химиотерапии после морфологического подтверждения диагноза по материалу пункционной или инцизионной биопсии. Один больной успешно излечен при помощи комбинированной химиотерапии с последующей резекцией печени [15].

Макроскопически опухоль обычно представляла собой мягкую серовато-розовую массу, замещающую пораженную часть печени или располагающуюся в виде нечетко отграниченного узла дольчатого строения. Нередко в опухоли обнаруживали мелкие кисты, заполненные слизью, зоны кровоизлияний и некроза.

Гистологически ОЖМ с первичной локализацией в печени практически не отличается от таковой в гонадах. Выделяют несколько основных типов строения опухоли:

- 1) псевдопапиллярный (тельца Шиллера—Дюваля);
- 2) ретикулярный;
- 3) тубулярный или микрокистозный — с формированием структур типа пчелиных сот или системы сообщающихся каналов и лабиринтов;
- 4) поливезикулярный;
- 5) солидный [28].

Некоторые авторы предлагают выделять следующие типы строения опухоли: гепатоидный [16, 25, 31], энтероидный — с кишечной направленностью дифференцировки [4, 5]; а также париетальный желточный мешок, характеризующийся рыхлым расположением уплощенных клеток среди гиалинового матрикса, напоминающего вещество базальных мембран [7, 31]. В большинстве случаев опухоль имеет смешанное строение и представлена одновременно несколькими типами перечисленных структур, среди которых преобладают участки ретикулярного типа [33].

РАS-положительные гиалиновые шарики АФП часто определяются внутри эпителиальных клеток опухоли и внеклеточно, являются характерным гистологическим признаком данной опухоли. Иммуногистохимически цитоплазма эпителиальных клеток опухоли позитивно окрашивается на альфа-1-антитрипсин и АФП.

В ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН наблюдались 2 ребенка с опухолью желточного мешка печени. Одно из этих наблюдений описано в 1984 г. [1].

Приводим второе наблюдение.

Девочка А. М., 18 мес., находилась на стационарном лечении в отделении детской онкологии ВОИЦ АМН СССР 10.07–31.07 1987 г. Ребенок от 4-й беременности, 3-х родов, масса при рождении — 4200 г, рост 52 см. Грудное вскармливание до года. Раннее развитие без особенностей. Привита соответственно возрастным нормам. Дедушка по линии отца умер от цирроза печени, у отца — длительное время боль в области печени, не обследовался. Девочка больна с начала мая 1987 г., когда стали отмечаться подъемы вечерней температуры тела до субфебрильных и высоких цифр. При обращении к врачу обнаружено увеличение печени, и 26 июня 1987 г. ребенок был госпитализирован в детскую больницу г. Грозного. Диагноз установить не удалось, и родители привезли девочку в Москву, где она была госпитализирована в ДКБ № 1, откуда после консультации детского онколога переведена для детального дообследования и лечения в отделение детской онкологии ВОИЦ АМН СССР.

При поступлении — состояние тяжелое по заболеванию, самочувствие и аппетит удовлетворительные. Живот увеличен в объеме, асимметрия за счет деформации справа. Окружность живота на уровне реберной дуги — 54 см, на уровне пупка — 52 см. Печень плотная, неподвижная, нижний край определяется ниже пупка, на 13 см ниже края реберной дуги. Лабораторные исследования не выявили грубых отклонений от нормы. АФП от 06.07.1987 г. +32 (+64).

По данным УЗВТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 06.07.1987 г.: в правой доле печени определяется бугристое неоднородное объемное образование размером 10×10×9,5 см, исходящее из нижних ее отделов; правая почка отеснена кзади.

По данным КТ от 6.07.1987 г.: весь нижнелатеральный отдел правой доли печени занимает объемное новообразование мягкотканной плотности с бугристыми нечеткими контурами неомогенной структуры. В центре его — участок жидкостной плотности без четких контуров; размер опухоли 8,0×9,4×9,4 см, она тесно прилежит к переднебоковым отделам брюшной стенки, нижний край ее отодвигает петли кишечника вниз и влево. Размеры печени увеличены, нижний край ее — на уровне IV–V поясничного позвонка, в верхних отделах отмечается расширение сосудистой сети и воротной вены; левая почка — без изменений; селезенка несколько увеличена в размерах, структура ее однородная; поджелудочная железа обычной структуры и размеров; описанные изменения соответствуют опухоли правой доли печени с признаками распада (рис. 1).



Рис. 1. Компьютерная томография: опухоль правой доли печени

16.07.1987 г. проведена ангиография, по данным которой в проекции правой доли печени и в правых отделах брюшной полости определяется многоузловое объемное образование, исходящее из печени; кровоснабжение его осуществляется за счет ветвей правой печеночной артерии, вы-

раженно расширенных правых IX–XI реберных артерий и желудочно-двенадцатиперстникокишечной артерии; ветви верхней брыжеечной артерии и на небольшом протяжении дистальный отдел брюшной аорты немного смещены влево; обе почки слегка ротированы вокруг своей поперечной оси, нижними полюсами — медиально; отмечается умеренная пиелозктазия справа. Заключение: ангиографическая картина соответствует опухоли правой доли печени с распространением за глиссонову капсулу.

После трансабдоминальной пункции опухоли выполнено цитологическое исследование, которое выявило недифференцированные злокачественные клетки. Никаких признаков внепеченочного первичного источника не обнаружено.

В результате проведенного комплексного обследования установлен клинический диагноз: злокачественная опухоль правой доли печени.

21.07.1987 г. под интубационным наркозом в плановом порядке выполнена срединная лапаротомия. Во время операции в правой доле печени обнаружена опухоль размером 14×14×10 см, прикрытая брыжейкой восходящей толстой кишки с резко расширенными венозными сосудами; верхний полюс опухоли занимает диафрагмальную поверхность правой доли печени и на протяжении 6–8 см связан с диафрагмой. Опухоль также тесно спаяна с брюшиной и мышцами передней и боковой стенок брюшной полости, в связи с чем доступ был расширен с продолжением по правому подреберью. Выполнена правосторонняя гемигепатэктомия. Установлен дренаж в правом боковом канале, подведен тампон к диафрагмальной поверхности печени.

Удаленное объемное образование печени было отправлено на гистологическое исследование с послеоперационным диагнозом: опухоль правой доли печени.

Макроскопически: образование размером 14×14×10 см частично покрыто подобием капсулы; на разрезе представлено опухолевидной желтовато-белесоватой тканью с обширными участками распада темно-розового цвета.

Гистологическое заключение: опухоль в ткани печени имеет строение опухоли желточного мешка (опухоли эндодермального синуса) (рис. 2).

Дополнительно было проведено электронно-микроскопическое исследование опухолевой ткани: опухоль представлена клетками неправильной формы, растущими в виде рыхлых железисто-петлистых структур. Вдоль плазматических мембран снаружки от опухолевых клеток и внутри цитоплазмы располагается аморфное вещество. Заключение: наблюдаемая картина соответствует опухоли желточного мешка.

На 3-и сутки после произведенного оперативного вмешательства развилась клиническая картина тонкокишечной непроходимости, по поводу которой 24.07.1987 г. выполнена экстренная лапа-

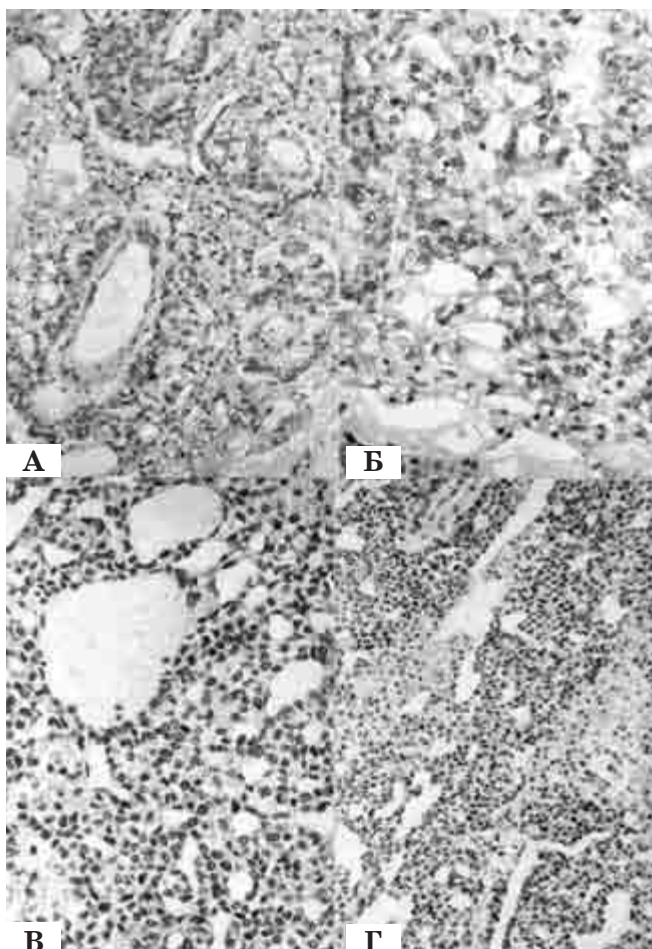


Рис. 2. Опухоль желточного мешка с первичной локализацией в печени: различные варианты гистологического строения опухоли:

a — гломерулоподобные тельца Шиллера—Дюваля, напоминающие эндодермальный синус плаценты грызунов. Окраска гематоксилин-эозином; увеличение: окуляр $\times 10$, объектив $\times 25$; *б* — ретикулярные структуры опухоли желточного мешка с эозинофильными глобулами АФП внутри цитоплазмы отдельных опухолевых клеток и в экстрацеллюлярных пространствах. Окраска гематоксилин-эозином; увеличение: окуляр $\times 10$, объектив $\times 25$; *в* — микрокистозные структуры опухоли желточного мешка с эозинофильным мелкозернистым белковым материалом в просветах кист (АФП) и эозинофильными глобулами. Окраска гематоксилин-эозином; увеличение: окуляр $\times 10$, объектив $\times 25$; *г* — системы сообщающихся каналов и участки гепатоидного строения опухоли желточного мешка. Окраска гематоксилин-эозином; увеличение: окуляр $\times 10$, объектив $\times 10$

ротомия. При ревизии в брюшной полости выявлены множественные спайки между петлями тонкой кишки, одна из которых сдавливала петлю подвздошной кишки, вызывая непроходимость.

Было произведено разделение спаек, проходимость кишечника восстановилась.

Состояние ребенка в послеоперационном периоде оставалось очень тяжелым. Проводилась инфузионная и симптоматическая терапия. На 5-е сутки после лапаротомии удалось частично купировать явления пареза кишечника застойные явления в желудке.

Проводимые консервативные мероприятия (контрастное промывание желудка, введение вазелина, магнезии, активированного угля) наряду с постоянной стимуляцией кишечника оказались неэффективными, было решено выполнить гастроудоденоскопию с возможной интубацией тощей кишки, однако отец ребенка от дальнейшего лечения отказался, учитывая тяжесть состояния ребенка и высокий риск проведения предложенной эндоскопической манипуляции. Ребенок 31.07.1987 г. был выписан в тяжелом состоянии для проведения дальнейшего симптоматического лечения в условиях детской больницы г. Грозного.

Первичная опухоль желточного мешка в печени встречается очень редко. До настоящего времени известно менее чем о 20 наблюдениях ОЖМ с первичной локализацией в печени у детей и взрослых. Поэтому сообщение о каждом новом клиническом случае представляет чрезвычайный интерес. В описанном нами наблюдении опухоль размером $14 \times 14 \times 10$ см локализовалась в правой доле печени у девочки 18 мес., имела выход за капсулу и выраженный инфильтративный рост. Уровень АФП в сыворотке крови в пределах нормы $+32 (+64)$. По данным обследования и интраоперационно не было обнаружено никаких признаков внепеченочного первичного источника.

Основными заболеваниями, с которыми следует дифференцировать данную опухоль, являются другие первичные поражения печени, особенно — гепатобластома, гепатоцеллюлярный рак, мезенхимальная гамартома и эмбриональная саркома печени. Также необходимо исключить возможность метастатического поражения печени. Диагноз обычно основывается на гистологическом исследовании материала после биопсии или резекции опухоли. Между тем анализ опубликованных наблюдений первичной ОЖМ печени показал несколько клинических признаков, которые могут оказаться полезными в дооперационной дифференциальной диагностике [34] и иметь важное значение для выбора тактики лечения, т. к. в отличие от всех других типов опухолей печени, ОЖМ очень чувствительна к химиотерапии. Данные литературы свидетельствуют, что при УЗИ или КТ, в отличие от гепатобластомы и гепатоцеллюлярного рака, имеющих обычно солидное строение, ОЖМ печени, как пра-

вило, кистозной или кистозно-солидной структуры; характеризуется также чрезвычайно высокой концентрацией АФП в сыворотке крови, намного превышающей таковую при гепатоцеллюлярном раке или гепатобластоме, в то время как при других кистозно-солидных опухолях печени (мезенхимальной гамартоме, эмбриональной саркоме) уровень АФП в сыворотке крови увеличен незначительно. В связи с этим может оказаться эффективной неоадьювантная химиотерапия на основе цисплатина с применением винкристина и блеомицина (схема РВВ) или этопозида и блеомицина (схема РЕВ) [8, 22].

Таким образом, несмотря на значительную редкость у детей опухоли желточного мешка с первичной локализацией в печени по сравнению с гепатобластомой, гепатоцеллюлярным раком, эмбриональной саркомой печени и мезенхимальной гамартомой, данная опухоль имеет ряд клинико-морфологических дифференциально-диагностических особенностей, позволяющих диагностировать ее, чрезвычайно чувствительную к химиотерапевтическим агентам, на дооперационном этапе, что во многих случаях позволяет минимизировать объем оперативного вмешательства, а иногда даже и избежать его; осуществлять мониторинг в процессе лечения.

Литература

1. Шабанов М. А. Опухоль эндодермального синуса с первичной локализацией в печени // Педиатрия. — 1984. — № 9. — С. 67–69.
2. Шабанов М. А., Гусев Л. И., Менджеруцкий Ю. М. Опухоль желточного мешка у детей // Педиатрия. — 1985. — № 3. — С. 53–55.
3. Ablin A. R. Malignant germ cell tumors in children / Ghildh. Cancer triumph tragedy 16 Annu. San Francisco. Cancer Symp. — Basel e. a., 1982. P. 141–149.
4. Cohen M. B., Mulchahey R. M., Molnar J. J. Ovarian endodermal sinus tumor with intestinal differentiation // Cancer. — 1986. — Vol. 57. — P. 1580–1583.
5. Cohen M. B., Friend D. S., Molnar J. J., Talerman A. Gonadal endodermal sinus (yolk sac) tumor with pure intestinal differentiation: a new histological type // Path. Res. Pract. — 1987. — Vol. 182. — P. 609–616.
6. Cross S. S. Combined hepatoblastoma and yolk sac tumor of the liver // Cancer. — 1992. — Vol. 69, No 6. — P. 1323–1326.
7. Damjanov I. Recent advances in the understanding in the pathology of testicular germ cell tumors // World J. Urol. — 1984. — No 2. — P. 12–17.
8. Davidoff A. M., Hebra A., Bunin N., Shochat S. J., Schnauffer L. Endodermal sinus tumor in children // J. Pediatr. Surg. — 1996. — Vol. 31(8). — P. 1075–1078; discussion 1078–1079.
9. Dhneer L. P. Gonadal and extragonadal Germ cell neoplasia of childhood // Hum. Pathol. — 1983. — Vol. 14. — P. 493–511.
10. Dorvault Ch. C., Jaffe R. Case 152 — Right Upper Quadrant Mass: Yolk sac carcinoma arising in a mature teratoma of the liver // Pediatric pathology / Published on line in July 1998 (<http://path.upmc.edu/cases/case152/dx.html>).
11. Gaillard J. A., Maunoury R., Buffe D., Rimbaut C. Localisation immunohistochemique de la gonadotrophine chorionique et de l'Alpha-fetoprotéine dans les polyembryomes: description et interprétation // Ann. Inst. Pasteur. Immunol. — 1986. — Vol. 137C. — P. 143–159.
12. Gunawardena S. A., Siriwardana H. P., Wickramasinghe S. Y., Madurawe M. N., Fernando R. Primary endodermal sinus (yolk sac) tumour of the liver // Eur. J. Surg. Oncol. — 2002. — Vol. 28(1). — P. 90–91.
13. Hart W. R. Primary endodermal sinus (yolk sac) tumor of the liver. First reported case // Cancer. — 1975. — Vol. 35. — P. 1453 — 1458.
14. Higuchi T., Kikuchi M. Yolk sac tumor of the liver treated with transcatheter arterial embolization // Am. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 88(7). — P. 1125–1126.
15. Ishak K. G., Goodman Z. D., Stocker J. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts / Atlas of tumor pathology. — Washington D. C., 2001. P. 147–157.
16. Ishikura H., Seully R. E. Hepatoid carcinoma of the ovary. A newly described tumor // Cancer. — 1987. — Vol. 60, No. 11. — P. 2775–2784.
17. Jacobsen G. K., Jacobsen M. Alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (HOG) in testicular germ cell tumors // Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. Sec. A. — 1983. — Vol. 91. — P. 165–176.
18. Jacobsen G. K. Histogenetic considerations concerning germ cell tumors. Morphological and immunohistochemical comparative investigation of the human embryo and testicular germ cell tumors // Virchow's Arch. — 1986. — Vol. A 408, No. 5. — P. 509–525.
19. Lack E. E., Travis W. D., Welch K. J. Retroperitoneal germ cell tumors in childhood. A clinical and pathologic study of 11 cases // Cancer. — 1985. — Vol. 56, No. 3. — P. 602 — 608.
20. Langley F. A., Govan A. D. T., Anderson M. C. et al. Yolk sac and allied tumors of the ovary // Histopathology. — 1981. — No. 5. — P. 389–401.
21. Loshkajian A. Primary yolk sac tumour of the liver, Luxembourg, Euromultimedia Gastro-Intestinal Imaging > Miscellaneous > Case 1374{Online}. URL: <http://www.eurorad.org/case.cfm?UID=1374> (2001, Dec 07).
22. Mauzkorholz C., Harms D., Calaminus G., Gobel U. Primary chemotherapy and conservative surgery for vaginal yolk-sac tumour. Maligne

Keimzelltumoren Study Group // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355(9204). — P. 625.

23. *Morinaga S., Nishiya H., Inafuku T.* Yolk sac tumor of the liver combined with hepatocellular carcinoma // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1996. — Vol. 120(7). — P. 687–690.

24. *Murovic J. A., Ongley J. R., Parker J. C.* et al. Manifestations and therapeutic considerations in pineal yolk sac tumors. Case report // *J. Neurosurg.* — 1981. — Vol. 55. — P. 303.

25. *Pratt J., Bhan A. K., Dickersin R. G.* et al. Hepatoid yolk sac tumor of the ovary (endodermal sinus tumor) with hepatoid differentiation // *Cancer*. — 1982. — Vol. 50. — P. 2355–2368.

26. *Roth L. M., Panganiban W. G.* Gonadal and extragonadal yolk sac carcinomas: a clinicopathologic study of 14 cases // *Cancer*. — 1976. — Vol. 37. — P. 812–820.

Takeda A., Ishizuda T., Goto T. et al. Polyembryoma of ovary, producing alpha-fetoprotein and HCG: immunoperoxidase and electron microscopic study // *Cancer*. — 1982. — Vol. 49, No. 9. — P. 1878–1889.

28. *Teilum G.* Special tumors of ovary and testis and related extragonadal lesions. Comparative pathology and histologic identification. — Munksgaard, Copengagen: J. B. Lippincott Comp., 1976.

29. *Toumi N., Chaumette-Plankaert M. T., Cherqui D., de Revel T., Duvillard P., Theodore D. C.* Germ cell tumors. Case 3. Primary yolk sac tumor of the liver // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22(9). — P. 1756–1758.

30. *Truong L. D., Harris L., Mattioli C.* et al. Endodermal sinus tumor of the mediastinum a report of seven cases and review of the literature // *Cancer*. — 1986. — Vol. 58, No. 3. — P. 730–739.

31. *Ulbright T. M., Roth L. M., Brodhecker C. A.* Yolk sac differentiation in germ cell tumors; a morphologic study of 50 cases with emphasis on hepatic, enteric and parietal yolk sac features // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1986. — Vol. 10. — P. 151–164.

32. *Verma M., Agarwal S., Mohta A.* Primary mixed germ cell tumour of the liver — a case report // *Indian J. Pathol. Microbiol.* — 2003. — Vol. 46(4). — P. 658–659.

33. *Wold L. E., Kramer S. A., Farrow G. M.* Testicular yolk sac and embryonal carcinomas in pediatric patients: comparative immunohistochemical and clinicopathologic study // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1984. — Vol. 81. — P. 427–435.

34. *Wong N. A., D'Costa H., Barry R. E., Alderson D., Moorghen M.* Primary yolk sac tumour of the liver in adulthood // *J. Clin. Pathol.* — 1998. — Vol. 51(12). — P. 939–940.

Т. Е. Шараева, А. И. Салтанов, З. С. Ордуханян, Н. В. Матинян, Е. И. Бойченко

ПРОФИЛАКТИКА РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, кафедра детской онкологии РМАПО, Москва

Резюме

В нашей практике используются два пути выбора антибиотикотерапии в ранний послеоперационный период: экскалационный (с подключением антибиотиков резерва) и деэкскалационный (терапию начинают сразу с введения препаратов резерва). У больных без нейтропении и при чистых операциях профилактика послеоперационной инфекции возможна различными группами антибиотиков, включая полусинтетические пенициллины. Применение мощных антибиотиков показано у детей с незавершенным лейкопозом, перенесших оперативное вмешательство после ПХТ, после операций на желудочно-кишечном тракте, вмешательств по поводу опухолей в состоянии распада, а также при развившейся инфекции.

Ключевые слова: детская онкология, послеоперационный период, инфекционные осложнения.

T. E. Sharaeva, A. I. Saltanov, Z. S. Ordukhanjan, N. V. Matinjan, E. I. Boichenko

PREVENTION OF EARLY POSTOPERATIVE INFECTION COMPLICATIONS IN PEDIATRIC ONCOLOGY

Institute of Pediatric Oncology and Haematology N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Department of pediatric oncology Russian Academy of Advance Medical Studies, Moscow

Abstract

We usually use two ways of antibiotic therapy in early postoperative period in our practice. One is excalation (with reserve antibiotics) and the other is descalaion (therapy begins with reserve medicine). The prophylactics of postoperative infection for the patients who have no neutropenia is possible by different groups of antibiotics, including semisynthetic penicillin's. The usage of strong antibiotics is necessary for children with uncompleted leucopoesis, who where operated on gastroenteric path, on necros change tumors, who where surged after polychemotherapy.

Key words: pediatric oncology, postoperative period, infection complications.

Инфекционные осложнения, как известно, являются одной из основных причин летальности пациентов в онкологической клинике. Они ухудшают результат хирургического лечения, увеличивают длительность госпитализации и стоимость стационарного лечения [1].

Риск развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде зависит от степени контаминации микрофлорой оперируемых тканей [3, 4, 6, 7]. Согласно этому операции делят на чистые, условно-контаминированные, контаминированные и грязные [2, 1]. Для профилактики гнойно-септических осложнений у больных, перенесших условно-контаминированные и контаминиро-

ванные операции, общепринятым считается применение антибиотиков широкого спектра действия [1].

Однако практический опыт свидетельствует о том, что и при чистых операциях, к которым относятся операции на легких, средостении, необходимо проводить профилактику антибиотиками широкого спектра действия, учитывая активизацию эндогенной флоры пациента в условиях несостоятельности барьерной функции слизистых оболочек верхних дыхательных путей, массивно колонизированных бактериями [1].

Кроме вида хирургического вмешательства при выборе рационального антибиотика у детей в ранний послеоперационный период с це-

люю профилактики гнойно-септических осложнений учитываются следующие факторы: предоперационная полихимиотерапия (ПХТ) и ее осложнения, незавершенная нормализация лейкопоза, антибактериальная терапия в анамнезе, сопутствующая патология.

Больные, оперированные по поводу солидных опухолей, предрасположены к инфекции вследствие обструкции естественных пассажей (бронхиальные, мочевыводящие, желчные пути, желудочно-кишечный тракт), повреждение анатомических барьеров (поверхности кожи и слизистых) в результате химио- или лучевой терапии, дисфункции ЦНС, а также наличия катетеров, протезов и др. [1, 2].

На основании того, что на практике невозможно достаточно быстро получить микробиологические данные об этиологии инфекционного процесса и антибиотикочувствительности, используются два пути антибиотикотерапии: эскалационный (от простого к сложному) и деэскалационный (терапию начинают сразу с введения препаратов резерва). У больных без нейтропении и при чистых операциях профилактика послеоперационной инфекции возможна различными группами антибиотиков, включая полусинтетические пенициллины. Применение мощных антибиотиков показано после химиотерапии, сопровождающейся выраженной лейкопенией (нейтропенией), после операций на желудочно-кишечном тракте, вмешательствах по поводу опухоли в состоянии распада, а также при развившейся инфекции.

Задача антимикробной терапии в комплексном лечении больных в ранний послеоперационный период — блокада системной воспалительной реакции на уровне его экзогенных микробных медиаторов. В клиническом смысле это, прежде всего, предотвращение персистенции, генерализации и рецидива инфекционного процесса [2].

Цель работы — представить результаты анализа антибактериальной терапии в ранний послеоперационный период у детей, оперированных по поводу злокачественных опухолей различной локализации.

Материал и методы

Проанализирована антибактериальная профилактика, проведенная в 2002–2003 гг. 134 детям в возрасте от 6 мес. до 16 лет, оперированных по поводу злокачественных опухолей различных локализаций.

В ранний послеоперационный период с целью профилактики инфекционных осложнений антибиотики назначали эмпирически. Препараты вводили сразу же после оперативного вмешательства в течение 5–7 дней. Для анализа отобраны больные, перенесшие

операции по поводу опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства (51 пациент), метастатических опухолей легких, средостения и ребер (28), трубчатых костей (28) и щитовидной железы (27).

Проанализирована также антибактериальная профилактика у 20 детей, оперированных по поводу опухолей брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза (условно-контаминированные, длительность оперативного вмешательства не превышала 3 ч), проведенная в 2004 г. амоксициллином/клавуланатом (аугментин). Первая доза препарата вводилась во время индукции анестезии (за 30 мин до разреза кожи) в возрастных дозировках. Дальнейшее применение — через 8 ч от первого введения в течение всего раннего послеоперационного периода.

Результаты и их обсуждение

Из 51 оперированных по поводу опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства у 22 (43,1 %) детей использовали полусинтетические пенициллины (ампиокс, оксамп), как правило, с нистатином, который назначали либо одновременно с основным антибиотиком, либо на 2-е сутки. У 18 из них антибактериальную терапию не меняли и не дополняли, клиническое течение раннего послеоперационного периода протекало гладко. 2 больным, которым были назначены полусинтетические пенициллины, антибактериальная терапия была дополнена цефалоспорином III поколения (клафоран — 1 больной, роцефин — 1), а в 2 наблюдениях проведена замена антибиотиков на фортум (1 больной) и клафоран (1) в связи с сохранением фебрильной температуры тела и увеличением лейкоцитоза.

Цефалоспорины как основные антибиотики применялись у 25 (49,0 %) детей, из них клафоран — у 16, фортум — у 5, тотациф и тазицеф — у 4 (табл. 1). Замены антибиотиков в этой группе не было, в 1 наблюдении фортум был дополнен амикацином. У 4 больных в качестве основного антибиотика использован абактал с хорошим эффектом.

Полусинтетические пенициллины (оксамп) с нистатином были использованы у 9 больных, оперированных по поводу метастатических опухолей легких, новообразований средостения и ребер. У 11 детей были использованы цефалоспорины III поколения (клафоран, фортум, роцефин) и у 2 — I поколения (тотациф).

В 3 наблюдениях применялись антибиотики других групп (абактал, ванкомицин). В этой группе осложнений не отмечено, однако в 1 случае в связи с фебрильной темпера-

Таблица 1. Основной антибиотик для профилактики хирургической инфекции

Антибиотик	Локализация инфекции			
	Брюшная полость, забрюшинное пространство	Легкие, средостение, ребра	Трубчатые кости	Штатовидные железы
Оксамп	19 (12)	9 (4)	2	19 (2) (1) (1)
Ампиокс	2	2 (1) (1)		
Клафоран	16 (10)	4 (1)	1 (1)	3
Фортум	4 (1)	3 (1)	1	2 (1)
Фортум+глиндамицин	1			
Роцефин		4 (2)	4	
Роцефин+глиндамицин			1	
Тотацеф	3 (1)	2 (1)		2
Татацеф	1		2	
Линкомицин			9 (1)	
Абактал	4	2		1
Ванкомиц		1		
Амоксициллин+метронидазол+дацетум		1 (1)		
Всего...	50	28	28	27

* Нистатин.
0 Зиннат.
1 Роцефин.
2 Оксамп.
3 Клафоран.

турой тела и нарастающим лейкоцитозом у больного, получавшего ампиокс, на 2-е сутки антибактериальная терапия была изменена на цефалоспорины III поколения (роцефин). В 1 наблюдении терапия с первых суток включала дардум, амикацин, метронидазол, т. к. проводилось травматическое вмешательство (торако- и релапаротомия одновременно), отмечались лейкоцитоз, фебрилитет.

Из 28 детей, оперированных по поводу злокачественных опухолей костей (резекция с эндопротезированием суставов), 10 получали антибиотики группы линкозамидов (линкомицин — 9 больных, клиндамицин — 1). Это препараты выбора при операциях по поводу костных сарком, т. к. накапливаются в костной ткани. В 1 случае осуществлено сочетанное применение клиндамицина с роцефином, что определялось длительностью и травматичностью вмешательства и не до конца стабилизировавшимся лейкопозом после ПХТ. В 5 наблюдениях дети получали роцефин (в 1 случае, как было указано выше, — с клиндамицином). Во всех случаях послеоперационный период протекал гладко, инфицирования не отмечено.

У 27 больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы, основными антибиотиками, назначенными для профилактики инфицирования, были полусинтетические пенициллины (оксамп — 19 детей), однако в 1 случае оксамп был заменен на 2-е сутки цефалоспорином II поколения (зиннат), а в другом — III поколения (клафоран). В 5 случаях использовались цефалоспорины III поколения с первых суток (клафоран, фортум), в 2 — I поколения (тотацеф) и еще в 1 — абактал. Применение цефалоспоринов определялось травматичностью вмешательства (тиреоидэктомия с двусторонним фасциально-футлярным иссечением клетчатки шеи).

Из 20 детей, которым проводилась антибиотикопрофилактика аугментином, 15 антибактериальную терапию не меняли и не дополняли, послеоперационный период протекал гладко. У остальных в связи с подъемом температуры тела и нарастающим лейкоцитозом пришлось заменить аугментин на цефалоспорины II и III поколения: зинацеф (в 2 случаях на 2-е и 3-и сутки), клафоран (у 2 детей на 2-е сутки), в 1 случае — на максипим на 3-и сутки. В дальнейшем лейкоцитоз и гипертермия купировались.

Заключение

Таким образом, в нашей практике используются два пути выбора антибиотикотерапии в ранний послеоперационный период: эскалационный (с подключением антибиотиков резерва) и дезэскалационный (терапию начинают сразу с введения препаратов резерва). У больных без нейтропении и при чистых операциях профилактика послеоперационной инфекции возможна различными группами антибиотиков, включая полусинтетические пенициллины. Применение мощных антибиотиков показано у детей с незавершенным лейкопозом, перенесших оперативное вмешательство после ПХТ, после операций на желудочно-кишечном тракте, вмешательств по поводу опухоли в состоянии распада, а также при развившейся инфекции.

Следует отметить, что продолжительность антибактериальной терапии во многом зависит от ее эффективности, проводится до достижения стойкой положительной динамики состояния пациента и исчезновения основных симптомов инфекции. В связи с отсутствием патогномичных признаков бактериальной инфекции абсолютные критерии прекращения антибактериальной терапии установить сложно. Обычно вопрос о прекращении антибиотикотерапии решается индивидуально на основании комплексной оценки динамики состояния пациента. В общем виде критерии, на основании которых можно судить о достаточности антибактериальной терапии и возможности ее отмены, включают:

- положительную динамику основных симптомов инфекции;
- отсутствие признаков системной воспалительной реакции;
- нормализацию уровня лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы;
- нормализацию функции желудочно-кишечного тракта;
- отрицательную гемокультуру.

Сохранение только одного признака бактериальной инфекции (лихорадка или лейкоцитоз) не является абсолютным показателем

нием для продолжения антибактериальной терапии.

Изолированная субфебрильная лихорадка (максимальная дневная температура тела в пределах 37,9 °С) без ознобов и изменений в периферической крови может быть проявлением постинфекционной астении или небактериального воспаления после оперативного вмешательства и не требует продолжения антибактериальной терапии, так же как и сохранение умеренного лейкоцитоза ($6 \times 10^9 / \text{л}$) при отсутствии сдвига влево и других признаков бактериальной инфекции.

Литература

1. Antibiotic Prophylaxis in surgery // Scot. Intercolleg. Guidelin. Network. — 2000. — No. 45. — P. 52.
2. Гельфанд Б. Р., Савельев В. С. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции. — М., 2002. С. 76.
3. Сидоренко С. В., Яковлев С. В. Инфекции в интенсивной терапии. — М., 2000. — С. 16.
4. Scevola D. La profilassi antibiotica nella pratica chirurgica e medica // Ed. micom. — 1998. — P. 128.

В. Г. Поляков, Ушакова Т. Л.

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ — НОВЫЙ ПРОТОКОЛ

Институт детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Резюме

В отделении опухолей головы и шеи НИИ детской онкологии и гематологии применяются протоколы лечения рака щитовидной железы, рака носоглотки, сарком мягких тканей, приоритетным направлением которых является органосохраняющая терапия опухолей головы и шеи различных локализаций. В настоящее время открыты протоколы для лечения детей с одно- и двусторонней ретинобластомой (РБ), в рамках которых осуществляется риск-адаптированная терапия, в том числе органосохраняющее лечение при местнораспространенных РБ, а также терапия рецидивных и метастатических форм заболевания.

Ключевые слова: ретинобластома, новый протокол.

V. Poliakov, T. Ushakova

ANNOUNCEMENT (INFORMATION) — NEW PROTOCOL

Institute of Pediatric Oncology and Haematology N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

Abstract

Children with newly diagnosed thyroid carcinoma, nasopharyngeal carcinoma, soft tissue sarcomas, retinoblastoma successfully treated with modern protocols in the institute of Pediatric Oncology and Haematology N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.

From 2002 risk-adapted therapy of retinoblastoma was opened, including organ-saving and orbital relapses with metastatic disease treatment.

Key words: retinoblastoma, new protocol.

Программа терапии местнораспространенной локализованной, метастатической и рецидивной ретинобластомы (РБ) разработана в НИИ ДОГ. Терапия адаптирована соответственно группе риска у больных с РБ и позволяет, с одной стороны, избежать перелечивания детей из группы стандартного риска и уменьшить риск тяжелых отдаленных последствий (в частности, вторых опухолей), с другой — улучшить безрецидивную выживаемость у больных с РБ среднего и высокого риска.

Стратификация по группам риска зависит от одно- и двусторонности поражения, морфологического заключения (если выполняется операция при местнораспространенных формах заболевания), наличия метастазов, рецидива заболевания.

22 ребенка с РБ наблюдались в НИИ ДОГ в период с 01.2002 по 10.2004 г. Дети были распределены по группам риска: в группе высокого риска — 6 детей, в группе среднего риска — 9 детей, в группе стандартного риска — 7 детей. Программа лечения в зависимости от группы риска включала в себя операцию, лучевую терапию, интенсивную полихимиотерапию, высокодозную полихимиотерапию с пересадкой периферических стволовых клеток и дополнительные локальные методы лечения.

Результаты: дети с двусторонней РБ (4) живы все: 3 из группы среднего риска со средним сроком наблюдения 13 мес. и 1 из группы высокого риска со сроком наблюдения 36 мес. Среди 18 детей с односторонней РБ живы 15: 7 пациентов из группы стандартного риска со

средним сроком наблюдения 16 мес., 5 из 6 пациентов среднего риска в ремиссии со средним сроком наблюдения 16 мес., умер 1 (прогрессия по ЦНС). Среди 5 пациентов из группы высокого риска живы 3 (2 — в ремиссии со средним сроком наблюдения 17 мес., 1 — рецидивировал в яичко через 11 мес. после ВХТ), умерли 2 (1 от сепсиса, 1 от рецидива в ЦНС). Данный протокол выполним в условиях высоко специализированного учрежде-

ния, каковым является НИИ ДОГ (алгоритм диагностики, опыт работы с химиотерапией, знание осложнений и методов борьбы с ними, отработанные методики лучевой терапии, хирургическая деятельность, возможность применения высокотехнологичных методов лечения, т. к. забор и пересадка периферических стволовых клеток, высокодозная химиотерапия; мониторинг за детьми после окончания лечения).

А. В. Попа, Г. Л. Менткевич

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ — СОВРЕМЕННЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Институт детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Резюме

В отделении химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН проводится лечение детей, больных острым лимфобластным лейкозом, острым миелоидным лейкозом, лимфомами Ходжкина и не Ходжкина, гистиоцитозом, с использованием современных протоколов: ALL IC-BFM 2002, НИИ ДОГ ОМЛ-2002, CCG-59704, NHL-BFM-95 и LCH-III.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, лимфома Ходжкина, лимфома не Ходжкина, гистиоцитоз.

A. V. Popa, G. L. Mentkevich

ANNOUNCEMENT (INFORMATION) — MODERN PROTOCOL'S

Institute of Pediatric Oncology and Haematology N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

Abstract

Children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas and histiocytosis are successfully treated with modern protocols: ALL IC-BFM 2002, AML-2002, CCG-59704, NHL-BFM-95 and LCH-III in the Institute of Pediatric Oncology and Haematology N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas, histiocytosis.

В отделении химиотерапии гемобластозов института детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в настоящее время применяются следующие протоколы: ALL IC-BFM 2002 — для лечения детей с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), НИИ ДОГ ОМЛ-2002 — для лечения детей с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), CCG-59704 для лечения детей с III–IV стадией лимфогранулематоза, NHL-BFM-95 — для лечения детей с неходжкинской лимфомой; больным с лангергансоподобным гистиоцитозом (ЛКГ) проводится лечение по протоколу LCH-III.

Протокол ALL IC-BFM 2002 международный с участием следующих стран: Чехия, Аргентина, Польша, Словакия, Словения, Украина, Хорватия, Германия, Чили, Гонконг, Венгрия, Израиль, Югославия, Турция. Отделение химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ

стало участником протокола с октября 2003 г. В настоящее время в соответствии с протоколом пролечено 30 детей с ОЛЛ. Для стратификации больных по группам риска детям с ОЛЛ обязательно проводятся цитохимическое исследование бластных клеток костного мозга и анализ кариотипа.

Протокол НИИ ДОГ ОМЛ-2002 разработан в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ. Терапия является риск-адаптированной, стратификация по группам риска зависит от кариотипа, морфологического варианта (по FAB) и иммунофенотипа бластных клеток костного мозга. Начиная с 2002 г. в протокол включено 33 ребенка с впервые выявленным ОМЛ. У 3 детей ремиссия не была достигнута, у 3 — отмечался рецидив заболевания, и 2 детей умерло от сепсиса, находясь в ремиссии. Бессобытийная выживаемость составляет 58 %. В протокол включена аутологичная трансплантация периферичес-

ких стволовых клеток или костного мозга для больных со средним и высоким риском развития рецидива ОМЛ.

Протокол ССГ-704 разработан и апробирован группой ССГ. Он основан на использовании интенсифицированной химиотерапии ВЕАСОРР. После 4 курсов ВЕАСОРР проводится оценка эффекта лечения, при полном ответе на проведенную терапию дальнейшее лечение зависит от пола больного. С декабря 2003 г. лечение проведено 12 больным. У всех детей отмечалась полная регрессия опухолевых узлов.

У всех детей с НХЛ производится биопсия опухоли с обязательным морфологическим и иммуногистохимическим исследованием для адекватной диагностики морфологического варианта лимфомы, что позволяет достигнуть 75% бессобытийной выживаемости детей, больных НХЛ, при лечении по протоколу NHL-BFM-95.

Отделение химиотерапии гемобластозов было инициатором проведения химиотерапии для лечения больных с ЛКГ. В настоящее время успешно применяется протокол LCH-III.