

диагностические критерии в плане дифференциальной диагностики злокачественных новообразований, 3. информативные прогностические критерии.

Литература

1. И.В. Бегун, И.И. Папкевич, Р.А. Тарасевич. Оценка нарушений гемодинамического обеспечения пораженного органа при опухолях печени, почек, забрюшинного пространства и конечностей у детей с использованием ультразвуковых доплеровских технологий / Достижения медицинской науки Беларуси: рецензируемый научно-практический ежегодник. Выпуск XII. – Минск, 2007. – с. 59-60.
2. И.В. Бегун. Характеристика гемодинамического обеспечения нижних конечностей и диагностические возможности доплерографического исследования у больных костными саркомами // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2012. - №2. – С. 72-83.
3. И.В. Бегун. Относительная величина изменения пульсационного индекса для главной артерии пораженной конечности как прогностический фактор общей выживаемости при костных саркомах // Весці НАН Беларусі. - Сер. мед. навук. 2011.- №4.- С. 38-46.

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ

Бегун И.В., Зборовская А.А.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии. Минск, Беларусь

Злокачественные новообразования (ЗН) у детей первого года жизни имеют эпидемиологические особенности, особенности диагностики, отличия по факторам риска, прогнозу и биологическому поведению от ЗН в других возрастных группах. Заболеваемость ЗН у детей первого года жизни имеет значительные географические вариации, показатель колеблется от 7,5 до 27 на 100 тысяч младенцев, что, несомненно, связано и с региональными возможностями по своевременному выявлению этой патологии [1]. В странах с высоким уровнем эффективности диагностики, пик детской заболеваемости ЗН приходится именно на первый год жизни [2, 3]. По данным ученых США и Германии нейробластомы надпочечника и забрюшинного пространства

составляют более 30% случаев ЗН у детей первого года жизни. Опухоли почек и печени на первом году жизни имеют самые высокие по возрасту показатели заболеваемости, составляя около 10% и 3%, соответственно [2, 3]. В республике Беларусь, согласно опубликованным данным, за последние 10 лет произошли значительные изменения в структуре заболеваемости ЗН у детей первого года жизни [4-6]. За период 2001-2010 годы, в данной возрастной группе отмечен самый высокий темп прироста заболеваемости – 2,63% в год, что свидетельствует о значительном улучшении диагностических возможностей. Тем не менее, согласно данным детского канцер субрегистратора Республики Беларусь сохраняется проблема диагностики злокачественных новообразований у детей в ‘запущенной форме’ [6], что не только снижает шансы пациентов на выздоровление, но и значительно увеличивает токсичность и стоимость лечения [7, 8].

Величина и локализация опухоли зачастую являются основополагающими для формулировки диагноза на этапе первичной визуализации объемного образования у ребенка. Ультразвуковое исследование (УЗИ) в настоящее время является методом выбора первичной визуализации пальпируемого абдоминального новообразования по критериям безвредности, относительной доступности и информативности. Вместе с тем, по собственным неопубликованным данным, *фактический возраст* первичной визуализации абдоминального ЗН у младенцев для вышеуказанных нозологических форм (без учета нейробластомы надпочечника) составил в среднем *6,1 месяца*, а *объем опухоли* - *219 см³*. Внедрение дородовых скрининговых программ привело к тому, что все возрастающее число случаев опухолей выявляют пренатально [9, 10]. Однако, большинство новообразований, диагностируемых у плода, являются доброкачественными [11].

В цели исследования входило изучить динамику роста типичных злокачественных абдоминальных опухолей у грудных детей (почек,

забрюшинной нейробластомы и гепатобластомы) для рационального планирования мероприятий по их ранней диагностике.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный клинико-anamнестический анализ данных первичной диагностики ЗН у 87 младенцев обоего пола, поступивших для обследования и лечения в специализированные детские онкологические отделения в период с 1990 по 2012гг. В изучаемую группу вошли: 25 детей с опухолями почек, 46 - с абдоминальной нейробластомой и 16 грудных детей с гепатобластомой. Диагнозы были подтверждены морфологически у 86 пациентов. Объем опухоли (V) по данным ультразвукового исследования определяли по формуле:

$$V = a \cdot b \cdot c \cdot 0,53, \text{ см}^3,$$

где a - длина, b - ширина, c - толщина опухоли в см.

Период удвоения объема опухоли (DT , *сутки*) рассчитывали, используя уравнение:

$$DT = \Delta T \cdot \ln 2 / \ln(V1/V0),$$

где ΔT – время предполагаемого роста опухоли по достижении объема $V1$, начиная с объема $V0$ [12].

Статистическая обработка данных выполнялась в компьютерной программе Statistica V7.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25–75-й перцентили). Характер и силу корреляционных связей определяли методом Спирмена. Уровень значимости p принимался менее 0,05.

Для расчета популяционного возраста младенцев при заданных объемах опухолей применяли упрощенную модель, полученную путем преобразования из уравнения (1):

$$As = Af - (DT \cdot \ln(V1/V0) / \ln 2),$$

где Af - фактический возраст младенца на момент первичной диагностики, As - предполагаемый скрининговый возраст младенца при том, что $Af - As = \Delta T$.

Результаты исследования и их обсуждение. В изучаемой группе плановое пренатальное УЗИ в 95% случаев не позволяло выявить абдоминальную опухоль, диагностируемую впоследствии при фактических объемах ее первичной визуализации 250 см³ и более в среднем в 43% случаев (для нейробластомы - 24%, гепатобластомы - 50%, опухолей почек - 76%). Возраст пациентов в объединенной по трем нозологиям группе составил 5,9 (3,0-9,6) месяцев, а объем опухоли на момент ее первичной визуализации 158 (33-355) см³. Для объективизации последующих расчетов из объединенной группы были исключены 11 пациентов с нейробластомой, обладающей регрессионным потенциалом. Фактическое число удвоений объема опухоли в клинической фазе роста (начиная с 1 см³) для нефробластомы, нейробластомы, гепатобластомы у грудных детей на момент первичной визуализационной диагностики составило 8,3 (7,8-8,9); 6,2 (4,3-7,8) и 8,0 (7,3-9,0) соответственно, притом, что значения данного показателя равные 10-11 ассоциированы с состоянием, несовместимым с жизнью. Требуемая для эффективной ультразвуковой диагностики абдоминальных ЗН у младенцев адекватная кратность обследования разрабатывалась на основе информации о максимальной скорости роста опухоли. Диапазоны скорости роста опухоли по периоду удвоения, приведены в единичных литературных источниках [13-15]. Полученные собственные расчетные характеристики периодики удвоения не противоречили литературным. При интеграции данных минимальный период удвоения объема ЗН в среднем составил: для нефробластомы 11 сут, для нейробластомы 13 сут, для гепатобластомы – 10 сут. Следовательно, в изучаемой группе опухоль могла расти, начиная с 1см³ и до объема первичной визуализации, как минимум 2,9-3,3 месяцев при поражении почки, 2,4-3,0 месяца при гепатобластоме и 1,9-3,4 месяца – при нейробластоме. Для эффективной диагностики ЗН период необходимого визуализационного контроля, по крайней мере, не должен превышать время роста опухоли с 1см³ до момента появления первых клинических симптомов.

Таким образом, установленные минимальные интервалы эффективной диагностики злокачественной абдоминальной опухоли с использованием ультразвука у грудных детей должны быть не более 1,9-2,9 месяцев между исследованиями (ориентировочно 2-3 месяца в зависимости от нозологической формы).

В объединенной группе была установлена корреляция между объемом опухоли и возрастом: коэффициент $r=0,50$ ($p<0,05$) свидетельствовал о наличии прямой средней силы связи. Мы предположили, что клиническая фаза роста ЗН с 4-9 разовым диапазоном удвоений, начиная с 1 см³, может быть описана логистической или экспоненциальной функциями, представляющими подобные для восходящих участков кривых роста данные из области значений. Аппроксимация данных показала, что обе модели, как и предполагалось, обладали сходными характеристиками. Однако, ввиду небольшой величины статистической значимости в обоих случаях ($R^2<0,3$) аппроксимирующие функции не могли адекватно описывать биологическую закономерность, и с их помощью экстраполировать переменные не представлялось возможным.

Понимая, что экстраполяцию следует рассматривать как математический инструмент лишь начала построения окончательных прогнозов, нами все же была сделана еще одна попытка обосновать приемлемый возраст для первичного обследования грудного ребенка на предмет наличия ЗН. Для расчетов использовали уравнение 2. Было очевидно, что оптимальный возраст должен соответствовать минимально возможному числу доклинических абдоминальных ЗН объемом менее 1см³ (когда УЗИ не эффективно) и опухолей объемом более 250-300 см³ (когда наблюдается рост числа продвинутых стадий, либо возникает угроза разрыва опухоли). С другой стороны, на практике минимальные фактически диагностируемые объемы абдоминальных опухолей у младенцев значительно превышают принятый в качестве порогового 1см³. Так, для выше указанных нозологий они составили по результатам усреднения трех

минимальных значений 22см? (ЗН почек), 7см? (нейробластома) и 38см? (гепатобластома). При индивидуальной экстраполяции популяционного возраста младенцев до величин, соответствующих минимальным фактически диагностированным усредненным объемам, получен достаточно узкий, приемлемый для раннего диагностического охвата усредненный диапазон (99-119 дней или 3-й месяц жизни) с нормальными распределениями значений для каждой нозологической группы.

Заключение. Значительные фактические объемы первично визуализируемых абдоминальных ЗН у грудных детей требуют разработки методологии их ранней постнатальной диагностики. Стратегические направления такой методологии (разработка специальных образовательных программ для врачей-педиатров, более широкое внедрение ультразвуковой диагностики и ультразвукового скрининга в повседневную практику) обозначены авторами в работе [7]. Полученные в ходе настоящего исследования данные, а это возраст первичного скрининга – 3-й месяц жизни младенца с периодичностью последующих осмотров 2-3 месяца при соответствующем организационном обеспечении позволяют практически реализовать хронологические аспекты требуемой методологии.

Литература

1. *International incidence of childhood cancer: IARC scientific publications/ D. Parkin [et al.], v.II, Lyon, 1998. - P. 144.*
2. *J.G.Gurney, M.A.Smith, J.A.Ross. Cancer among infants. SEER pediatric monograph. 1998. - P.149-156.*
3. *Kaatsch P., Spix C. German childhood cancer registry. Annual report 2005 (1980-2004). Mainz. 2006, 78 p.*
4. *Особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями детей первого года жизни в Республике Беларусь. С.В. Петрович, О.В. Алейникова, Е.С. Лапотентова и др. Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. 2004. - № 1. - С. 3-11.*
5. *Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алейникова О.В. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь. Минск, РМНБ, 2008, 184 с.*
6. *Зборовская А.А., Алейникова О.В.. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей Республики Беларусь / Материалы IV Съезда онкологов Республики Беларусь // Онкологический журнал. – 2011. - №3. -С. 161-162.*
7. *Качанов Д.Ю., Крючко Н.В., Абдуллаев Р.Т. и др. Медико-частотные характеристики злокачественных новообразований у детей первого года жизни в*

- Московской области (популяционное исследование) // Онкогематология. - 2010.- №2. - С55-62.
8. Pearson A.D. J. High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial // *Lancet Oncol.* -2008. – V9. – P. 247–256.
 9. Baun J, Garsia K. Prenatal Diagnosis of Neuroblastoma: Color Doppler Imaging May Increase Accuracy // *Journal of diagnostic medical sonography.* – 2004. - V. 20. - P. 1-4.
 10. [Sbragia L](#), [Paek BW](#), [Feldstein VA](#) et al. Outcome of prenatally diagnosed solid fetal tumors // *J Pediatr Surg.*- 2001. – V. 36(8). – P.1244-1247.
 11. [Kamil D](#), [Tepelmann J](#), [Berg C](#) et al. Spectrum and outcome of prenatally diagnosed fetal tumors // *Ultrasound Obstet Gynecol.*- 2008.- V.31(3). – P.296-302/
 12. Ozono S, Miyao N, Igarashi T et al. Tumor Doubling Time of Renal Cell Carcinoma Measured by CT: Collaboration of Japanese Society of Renal Cancer // *Jpn J Clin Oncol.*- 2004. – V. 34(2). -P. 82–85.
 13. Cell, Tissue and Tumor Kinetics. Part of the course: [Principles of Radiation Interactions. Fall 2004.](#) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.wepapers.com/course_view/60/Principles_of_Radiation_Interactions,_Fall_2004/Courses/384/
 14. [Panetta J.C](#), [Schaiquevich P](#), [Santana V.M](#), [Stewart C.F](#). Using pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation to evaluate importance of schedule in topotecan therapy for pediatric neuroblastoma // *Clin Cancer Res.*- 2008. – V.14(1). – P.318-325.
 15. Бегун И.В.. Типичные злокачественные опухоли почек у грудных детей: клинико-анамнестические и сонографические аспекты опухолевого роста // *Детская онкология.* – 2010. - №4. – С. 17-23.

РАБОЧИЙ АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ

Бегун И.В., Зборовская А.А., Тарасевич Р.А., Панкевич И.И., Горовикова М.М.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии,

гематологии и иммунологии

Минск, Беларусь

За последние 10 лет произошли значительные изменения в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗН) у детей первого года жизни [1, 2]. За период 2001-2010 годы, в данной возрастной группе отмечен самый высокий темп прироста заболеваемости – 2,63% в год [3], что может свидетельствовать о значительном улучшении диагностических возможностей, и прежде всего – ультразвукового исследования (УЗИ).

Нейробластомы надпочечника и забрюшинного пространства составляют более 30% случаев ЗН у детей первого года жизни, а опухоли почек и печени на первом году жизни имеют самые высокие по возрасту показатели заболеваемости, составляя около 10% и 3%, соответственно [4, 5]. Эти эмбриональные опухоли даже в клинической фазе роста, достигнув определенных размеров, чтобы быть зафиксированными при помощи методов медицинской интроскопии, часто длительно не вызывают видимых объективных изменений.

В 40% случаев наличия злокачественных новообразований у детей в неонатальном периоде (при заболеваемости 1,88-3,65 на 100 тыс. рожденных живыми) опухоль может быть выявлена уже при рождении [6]. Экстраполировав данные на популяцию грудных детей можно предположить (при заболеваемости в развитых странах 22,3-24,8 на 100 тыс.), что у одного ребенка из не более, чем 25 с диагностируемым злокачественным новообразованием (4%) объективно констатируется клиническая фаза внутриутробного роста опухоли. Естественно, данная частота может варьировать в зависимости от нозологической формы. Так, для гепатобластомы она составила около 15%. В связи с этим, особого внимания заслуживает пренатальная диагностика. Однако, по данным различных авторов, большинство опухолей, диагностируемых пренатально с помощью УЗИ, являются доброкачественными [7]. Лишь 9-28% ЗН диагностируется пренатально (для основных абдоминальных нозологических форм) от впоследствии установленных опухолей у младенцев [8, 9, 10]. По собственным неопубликованным данным плановое пренатальное УЗИ в 95% случаев не позволяло выявить злокачественную абдоминальную опухоль, диагностируемую впоследствии при фактических объемах ее первичной визуализации 250 см³ и более в среднем в 43% случаев (для нейробластомы - 24%, гепатобластомы - 50%, опухолей почек - 76%). Такая ситуация может характеризовать как определенные диагностические резервы пренатального УЗИ, так и темпы пре/постнатального роста ЗН.

С учетом значительного объема диагностируемой у грудного ребенка абдоминальной злокачественной опухоли нами разработан алгоритм первичной диагностики абдоминальных новообразований, в котором учитываются результаты как пренатального, так и постнатального исследований (рисунок). Базовым элементом такого алгоритма могут являться данные пренатально проведенного УЗИ. Предполагаются следующие возможные варианты результатов этого исследования: 1 - пренатальное выявление образования почки, печени, забрюшинного пространства объемом менее 10 куб. см. без регистрации сосудистых паттернов; 2 - пренатальное выявление объемного образования почки, печени, забрюшинного пространства объемом более 10 куб. см. с или без сосудов, или менее 10 куб.см, но с сосудами в структуре; 3 - пренатально - плод без опухолевой патологии, но входящий в группу риска возникновения злокачественного новообразования; 4 - пренатально - без опухолевой патологии. В группу риска должны входить беременные с семейным опухолевым анамнезом по конкретным нозологическим формам, подвергшиеся воздействию вредных влияний во время беременности (например, рентгенологические исследования) [11]. Критический объем 10 см³ выбран как средний объем пренатально диагностируемой с помощью УЗИ забрюшинной нейробластомы (наиболее часто диагностируемом злокачественном новообразовании) при ее усредненном для трех срезов линейном размере 2,7 см, что, в свою очередь, в 1,2-1,4 раза меньше приводимых в литературе размеров опухоли [12,13]. Прирост объема опухоли в 5 см³ ассоциирован с увеличением ее линейных размеров примерно на 4 мм. Измерения размеров опухоли в диапазоне ниже этого значения приводят к росту, как между исследовательской, так и внутри исследовательской вариабельности данных.

Постнатальная диагностика и динамическое наблюдение должны проводиться путем выполнения серии УЗИ. Постнатальное ультразвуковое диагностическое сканирование служит как методом выбора при наличии

пальпируемого образования в животе ребенка, так и системообразующим, динамичным видом исследования при доклиническом установлении диагноза абдоминального злокачественного новообразования. По собственным данным к настоящему времени УЗИ является методом первичной инструментальной визуализации абдоминальной опухоли у грудных детей в абсолютном большинстве случаев. Периодика проведения диагностических исследований на первом году жизни устанавливалась исходя из значений предполагаемого диапазона скорости роста эмбриональной опухоли и в соответствие со степенью ее васкуляризации. Кроме того, учитывалась возможность спонтанной регрессии, по крайней мере, для нейробластомы.

Настоящее исследование входит в разрабатываемый комплекс мероприятий, направленных на повышение эффективности выявления абдоминальных злокачественных опухолей у младенцев на ранних стадиях.

Литература

1. Особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями детей первого года жизни в Республике Беларусь. С.В. Петрович, О.В. Алейникова, Е.С. Лапотенцова и др. Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. 2004,- № 1,- С. 3-11.
2. Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алейникова О.В. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: заболеваемость, выживаемость, смертность, паллиативная помощь. Минск, РМНБ, 2008, -184 с.
3. А.А. Зборовская, О.В. Алейникова. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей Республики Беларусь / Материалы IV Съезда онкологов Республики Беларусь // Онкологический журнал. – 2011. - №3. - С. 161-162.
4. J.G.Gurney, M.A.Smith, J.A.Ross. Cancer among infants. SEER pediatric monograph.- 1998 - P.149-156.
5. P.Kaatsch, C. Spix. German childhood cancer registry //Annual report .- 2005 (1980-2004). Mainz.- 2006,- 78 p.
6. А.М. Ожегов. Особенности эпидемиологии, диагностики и прогноза злокачественных опухолей у детей первого года жизни. Практическая медицина. – 2010, -№6. - С.44-49.
7. [Kamil D](#), [Tepelmann J](#), [Berg C](#) et al. Spectrum and outcome of prenatally diagnosed fetal tumors // [Ultrasound Obstet Gyneco](#) – 2008. - V.31(3)- P. 296-302.
8. Hart Isaacs. Fetal and neonatal hepatic tumors // *Journal of Pediatric Surgery*- 2007. – V. 42. – P. 1797–1803.
9. Hart Isaacs. Fetal and neonatal renal tumors // *Journal of Pediatric Surgery*. - 2008. –V. 43. – P. 1587–1595.
10. Dhir S., Wheeler K. Neonatal neuroblastoma // *Early Human Development*. - 2010- V. 86.- P. 601–605.
11. Л.Г. Соленова. Факторы онкологического риска у детей и подходы к профилактике их воздействия. Педиатрия. - 2011,- том 90, -№ 4, - С. 120-126.

12. A. R. Capelanes, G. Valero, P. Jeanty. Neuroblastoma. 2001. Режим доступа: [\[www.thefetus.net/\]](http://www.thefetus.net/).
13. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика. Под. ред. Петриковский Б.М., Медведев М.В., Юдина Е.В.- М.: Реальное Время, 1999. - 256 с.

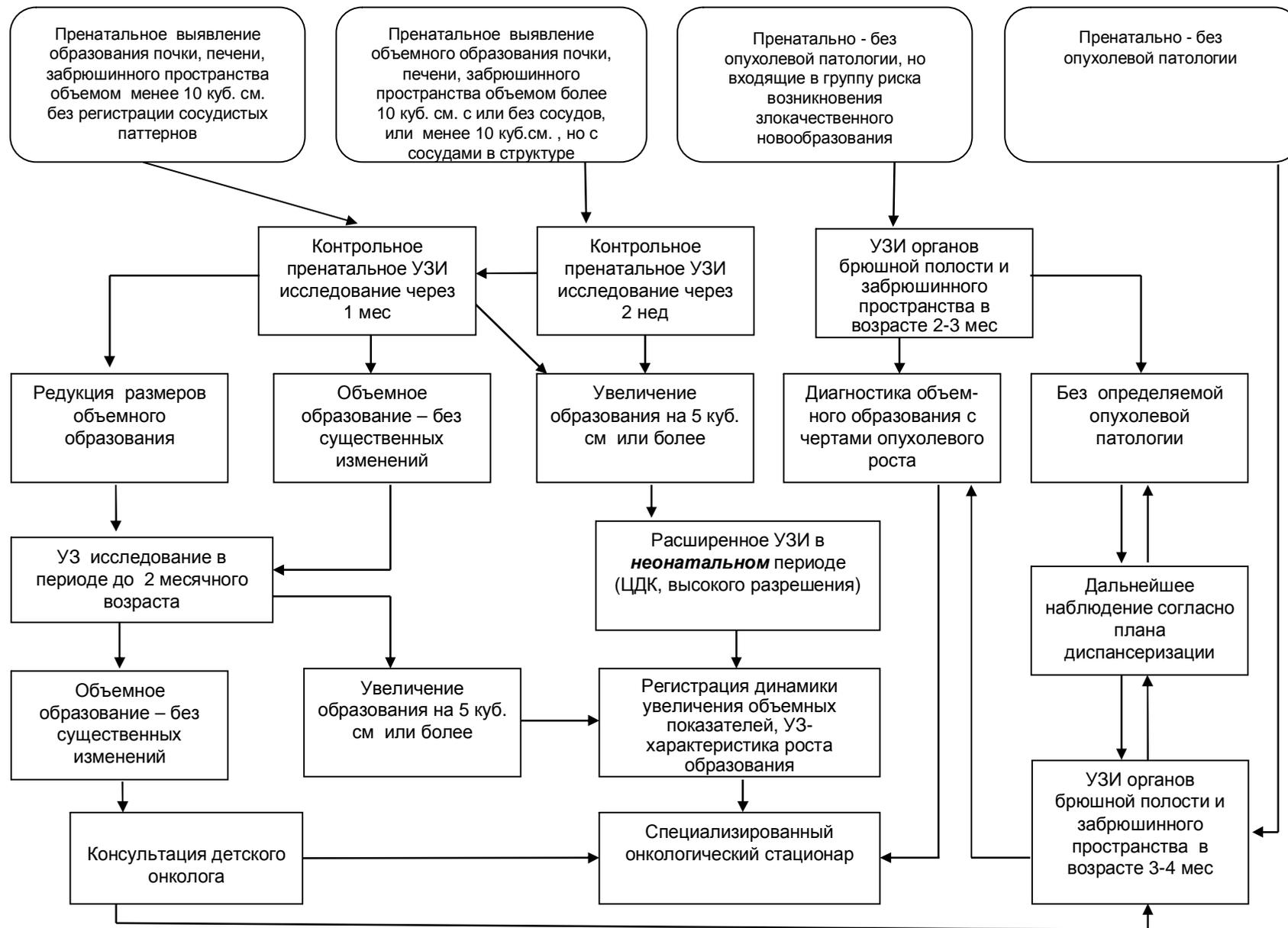


Рисунок - Рабочий алгоритм первичной УЗ-диагностики абдоминальных новообразований у грудных детей

Таким образом, полученные данные указывают на необходимость коррекции доз колистина у пациентов с нейтропенией. Кроме того, очевидна целесообразность лекарственного мониторинга с определением максимальной концентрации колистина в крови.

Заключение.

Применение режима дозирования амикацина с однократным введением суточной дозы позволяет достичь целевых терапевтических концентраций и избежать токсических у большинства пациентов. Терапевтический лекарственный мониторинг амикацина целесообразен у пациентов с нарушением функции почек.

Для оптимизации антибактериальной терапии и профилактики у пациентов в нейтропении целесообразен контроль концентрации ванкомицина и колистина в плазме крови с соответствующей коррекцией режима дозирования.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ЗА 25-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД (1986 - 2010 гг.)

Зборовская А.А., Лапотенцова Е.С., Зборовский Д.К.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии, детский канцер субрегистр Республики Беларусь.

Минск, Беларусь

Согласно мировым данным пик детской заболеваемости злокачественными новообразованиями (далее – ЗН) приходится на детей первого года жизни и составляет 10% в структуре детской (0-14 лет) онкологической заболеваемости [1]. По имеющимся отечественным данным (1992-2001 гг.) это лишь 4,2% [2], пик заболеваемости приходится на возраст 2-3 года [2, 3] Отличается и структура ЗН выявляемых на 1-м году жизни:

так, по данным США и Германии [4, 5] на первом месте стоят опухоли симпатической нервной системы (28-32%), затем опухоли ЦНС и лейкозы (по 14-15%) и далее располагаются ретинобластомы, опухоли почек герминоклеточные опухоли и саркомы мягких тканей (по 7-9%). В Республике Беларусь в 1992-2001 гг. лидировали лейкозы, составляя 23%, опухоли симпатической нервной системы составили около 20%, что свидетельствует о недостаточной выявляемости этой патологии на первом году жизни [2]. Показатель заболеваемости ЗН детей первого года жизни в США (1976-1994 гг.) и Германии (2000-2004 гг.) составил 23,3; 24,8 на 100 000 детей в возрасте до года, соответственно; в РБ (1992-2001 гг.) – 13,3 на 100 000. Поэтому несомненный интерес представляют республиканские данные по изменению показателя заболеваемости ЗН у детей первого года жизни и ее структуры в динамике.

Результаты. Всего за 25 летний период (1986-2010 гг.) в РБ зарегистрировано 446 случаев ЗН у детей в возрасте до 1 года, что составило 6,3% в структуре детской (0-14 лет) онкологической заболеваемости. Грубый показатель заболеваемости детей до года за весь 25 летний период составил $15,5 \pm 0,73$ на 100 000, при этом в динамике с анализом по 5-летним периодам данные изменялись следующим образом: 1986-1990 гг. – 14,1; 1991-1995 гг. – 11,2; 1996-2000 гг. – 14,0; 2001-2005 гг. – 17,6 и заметное увеличение показателя отмечается, начиная с 2006 г., в 2006-2010 гг. показатель заболеваемости составил – 22,8 на 100 000 детей в возрасте до 1 года. При анализе структуры заболеваемости ЗН в РБ у детей в возрасте до 1 года в сравнении с данными США и Германии заметны различия на этапах 1986-2005 гг. и относительное выравнивание показателей, начиная с 2006 г. (таблица 1).

Таблица – Показатель и структура заболеваемости злокачественными новообразованиями детей первого года жизни в США [4] (1976-1994 гг.), Германии [5] (2000-2004 гг.) и Республике Беларусь¹ (1986-1990, 1991-2005, 2006-2010 гг.)

Страны	США		Германия		Республика Беларусь					
	1976-1994		2000-2004		1986-1990		1991-2005		2006-2010	
Периоды	IR ²	%	IR	%	IR	%	IR	%	IR	%
лейкозы, из них	4,1	17	3,7	14,7	6,3	44,4	3,4	24,5	2,8	12,2
ОЛЛ	2,1		1,7		2,6		1,5		2,2	
ОНЛЛ	1,1		1,6		3,1		1,5		0,6	
Нейробластома	6,5	28	7,9	32,8	1,2	8,5	2,8	20,1	6,4	28,1
ЦНС	3,0	13	3,3	13,3	1,4	9,9	2,0	14,4	4,4	19,3
ретинобластома	2,7	12	2,6	10,6	0,4	2,7	1,1	7,9	3,8	16,7
опухоль Вильмса	2,3	9	2,3	9,1	1,2	8,5	2,1	15,1	1,6	7,0
герминоклеточ-ные опухоли	1,5	6	1,6	6,5	0,4	2,7	0,7	5,0	1,0	4,4
саркомы мягких тканей	1,5	6	2,1	8,6	1,2	8,5	0,9	6,5	1,2	5,3
Гепатобластома	1,0	4			1,2	8,5	0,5	3,6	1,0	4,4
Другие	<1,0				0,9	6,3	0,4	2,9	0,6	2,6
Все ЗН	23,3	100	24,8	100	14,2	100	13,9	100	22,8	100

Обращает на себя внимание высокий показатель заболеваемости лейкозами у белорусских детей на первом году жизни в 1986-1990 годах (IR – 6,3 на 100 000 младенцев), что составило 44,4% в структуре онкологической заболеваемости в данной возрастной группе за указанный период. Повышение заболеваемости отмечено преимущественно за счет острых нелимфобластных лейкозов с дальнейшей тенденцией к снижению.

Известно, что прогноз выживаемости при ЗН у детей первого года жизни хуже, чем в других возрастных группах [4, 5]. По данным Детского канцер субрегистра Республики Беларусь, показатель 5-летней выживаемости для детей, заболевших в возрасте до года (все нозологические группы) составил в 1986-1990 гг. 35%; в 1991 – 2005 гг. – 54%, в 2006-2010 гг. – 66%. Самый высокий показатель выживаемости отмечен при нейробластоме – 79% за период 1986-2010 гг., что сопоставимо с данными США и Германии (около 80% и около 90%, соответственно).

¹ Данные детского канцер субрегистра Республики Беларусь.

² IR (incidence rate) – грубый интенсивный показатель заболеваемости на 100 000 детей в возрасте до 1 года

Выводы. В 1986-2005 гг. у детей первого года жизни лучше диагностировались опухоли с агрессивным характером течения (лейкозы, опухоли почек, печени, саркомы мягких тканей), при этом выявление опухолей симпатической нервной системы было заметно ниже, чем в США и Германии. Структура и уровень выявляемости злокачественных новообразований у детей первого года жизни в Республике Беларусь заметно изменились за последние 5 лет. С 2006 г. диагностика злокачественных опухолей на первом году жизни стала сопоставима с данными других стран, что свидетельствует об эффективности мероприятий, направленных на обследование и диспансерное наблюдение детей первого года жизни.

Литература

1. *International incidence of childhood cancer: IARC scientific publications/ D. Parkin [et al.], Vol.II, Lyon, 1998, 144 p.*
2. *Особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями детей первого года жизни в Республике Беларусь. С.В. Петрович, О.В. Алейникова, Е.С. Лапотенцова и др., Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС, 2004. - № 1. - С. 3-11.*
3. *Савва Н.Н., Зборовская А.А., Алейникова О.В.. Злокачественные новообразования у детей Республики Беларусь: заболеваемость, выживаемость, смертность и паллиативная помощь. Минск, РНМБ, 2008.*
4. *Gurney J.G., Smith M.A., Ross J.A. Cancer among infants. SEER pediatric monograph. 1998 - P.149-156.*
5. *Kaatsch P., Spix C. German childhood cancer registry. Annual report 2005 (1980-2004). Mainz. 2006. - 78 P.*

- несовпадение по полу пары донор-реципиент (донор женского пола, реципиент мужского пола);
- в случае неродственной трансплантации дополнительным фактором риска является большая доза ЯСК и CD34+ клеток в трансплантате.

Литература

- 1 Ball .LM, Egeler R.M. EBMT Paediatric Working Party. Acute GvHD: pathogenesis and classification // *Bone Marrow Transplant.*- 2008. –V.41 Suppl 2. - P.58-64.
- 2 Baron C, Somogyi R, Greller LD, et al. Prediction of graft-versus-host disease in humans by donor gene-expression profiling // *PLoS Med.*-2007.- V..4(1). – P.23.
- 3 Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial// *Lancet Oncol.*- 2009. –V.10). – P. 855–864.
- 4 Hahn T, McCarthy P.L, Jr., Zhang M.J, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia // *J Clin Oncol.*- 2008. – V. 26(35). – P.5728–5734.
- 5 Mary E. D. Flowers, Yoshihiro Inamoto, Paul A. Carpenter, Stephanie J. Lee et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria // *Blood.*- 2011. – V. 117(11). – P. 3214–3219
- 6 Wolf D, Wolf A.M, Fong D, Rumpold H, Strasak A, Clausen J, Nachbaur D. Regulatory T-cells in the graft and the risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation // *Transplantation.* -2007. – V. 83(8). – P. 1107-1113.

ПРОБЛЕМА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СЛУЧАЕВ НЕЙРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗА ПЕРИОД 2001-2010 ГОДЫ

Кугейко Т.Б., Зборовская А.А., Пролесковская И.В., Алейникова О.В.

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», детский канцер субрегистр Республики Беларусь

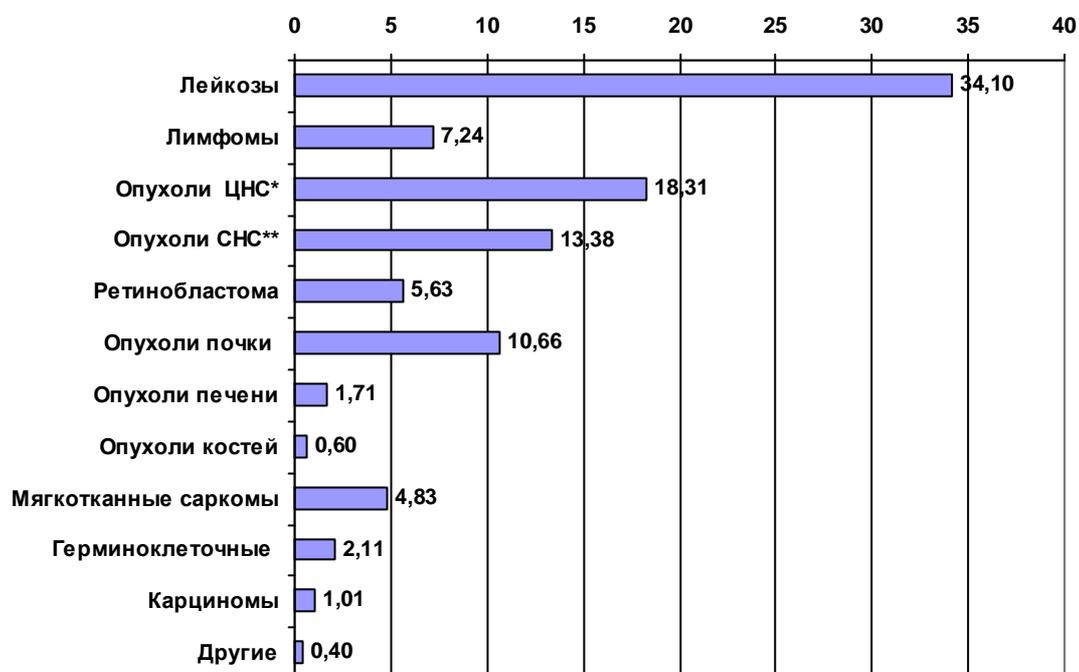
Минск, Беларусь

Одной из наиболее частых опухолей у детей младшей возрастной группы является нейробластома, составляющая приблизительно 7-11% от всех впервые выявленных злокачественных опухолей [1, 2, 6, 14-18]. Эта опухоль возникает в надпочечниках и/или периферических симпатических

нервных ганглиях и имеет трудную для ранней диагностики анатомическую локализацию [18]. В 90% случаев нейробластома диагностируется в возрастной группе до 5 лет, т.е. до времени окончательного формирования симпатических ганглиев. И приблизительно в 80% случаев нейробластомы уже при первичной диагностике имеется поражение регионарных лимфатических узлов или метастазы в кости и костный мозг [18].

Вопросы ранней диагностики нейробластомы обсуждаются уже достаточно давно [6, 10, 14-18]. Споры об эффективности и целесообразности внедрения программ, направленных на раннее выявление нейробластомы, продолжаются до сих пор [6, 7, 12, 13]. Тем не менее, различные варианты таких исследований разрабатываются и апробируются в Великобритании, Австрии, Бразилии, Норвегии, Франции, Австралии, США [6]. В России, как и в Республике Беларусь, подобные исследования до настоящего времени не проводились [6].

При этом за период с 2001 по 2010 годы по данным детского канцер-субрегистра в Республики Беларусь зарегистрировано 150 случаев впервые выявленной нейробластомы у детей (0-17 лет), что составило 5% в структуре детской онкологической заболеваемости за этот период. Из выявленных случаев 133 (89%) зарегистрированы у детей в возрасте до 5 лет, что составило 13,4% в структуре онкологической заболеваемости детей этой возрастной группы (рисунок 1).



*ЦНС – центральная нервная система; **СНС симпатическая нервная система

Рисунок 1 - Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей в возрасте от 0 до 5 лет в Республике Беларусь

Динамические данные по заболеваемости нейробластомой в Республике Беларусь за 10-летний период у детей младшей возрастной группы представлены на рисунке 2. За период 2001-2010 гг. показатель заболеваемости нейробластомой у детей в возрастной группе 0-5 лет составил $2,77 \pm 0,24$ при среднегодовом темпе прироста 1,1%.

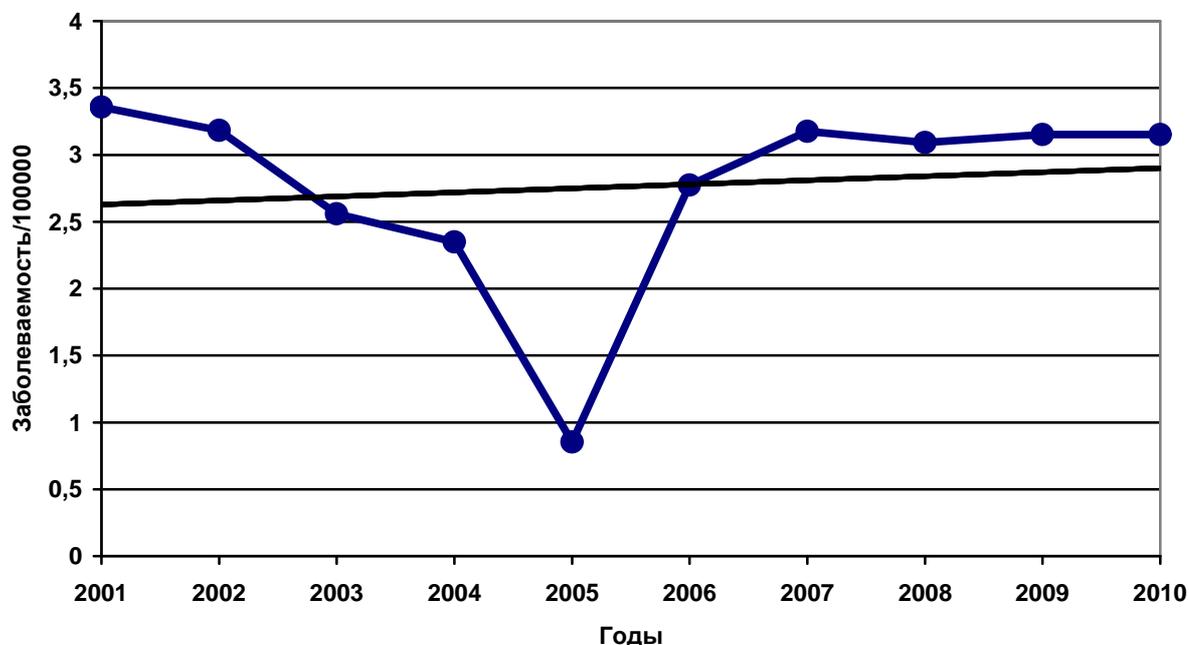


Рисунок 2 – Показатель заболеваемости нейробластомой в возрастной группе 0-5 лет в Республике Беларусь в 2001-2010 годах

К сожалению, анатомическая локализация первичного опухолевого очага и возрастные особенности затрудняют раннюю диагностику нейробластомы [18]. Количество продвинутых стадий впервые выявленной нейробластомы у детей Беларуси в 2001-2010 годах остается высоким (рисунок 3).

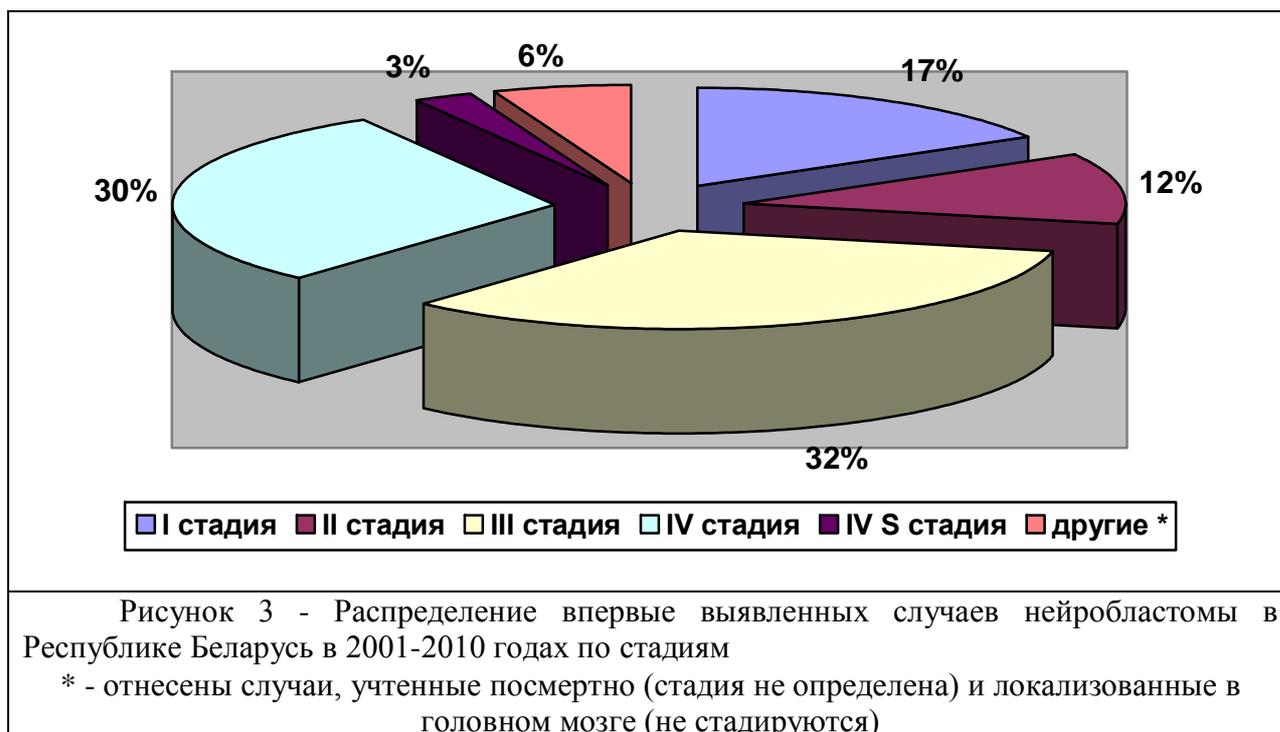


Рисунок 3 - Распределение впервые выявленных случаев нейробластомы в Республике Беларусь в 2001-2010 годах по стадиям

* - отнесены случаи, учтенные посмертно (стадия не определена) и локализованные в головном мозге (не стадируются)

Смертность пациентов с нейробластомой до сих пор остается достаточно высокой без тенденции к снижению показателя. Всего за анализируемый период от нейробластомы умерло 36 пациентов в возрасте 0-5 лет, что составило 17,3% в структуре смертности от онкологических заболеваний детей данной возрастной группы. Показатель смертности за 10-летний период составил $0,75 \pm 0,13$, отмечается среднегодовой темп прироста 4,15% (рисунок 4). Объяснить сохраняющийся высокий уровень смертности при нейробластоме у детей и тенденцию к росту показателя в динамике за последние 10 лет только ростом заболеваемости невозможно. Несомненно, сказывается высокий удельный вес (более 60%) продвинутых стадий заболевания. Таким образом, из представленных данных видно, что в республике существует проблема поздней диагностики нейробластомы у детей, что приводит к не всегда удовлетворительным результатам лечения.

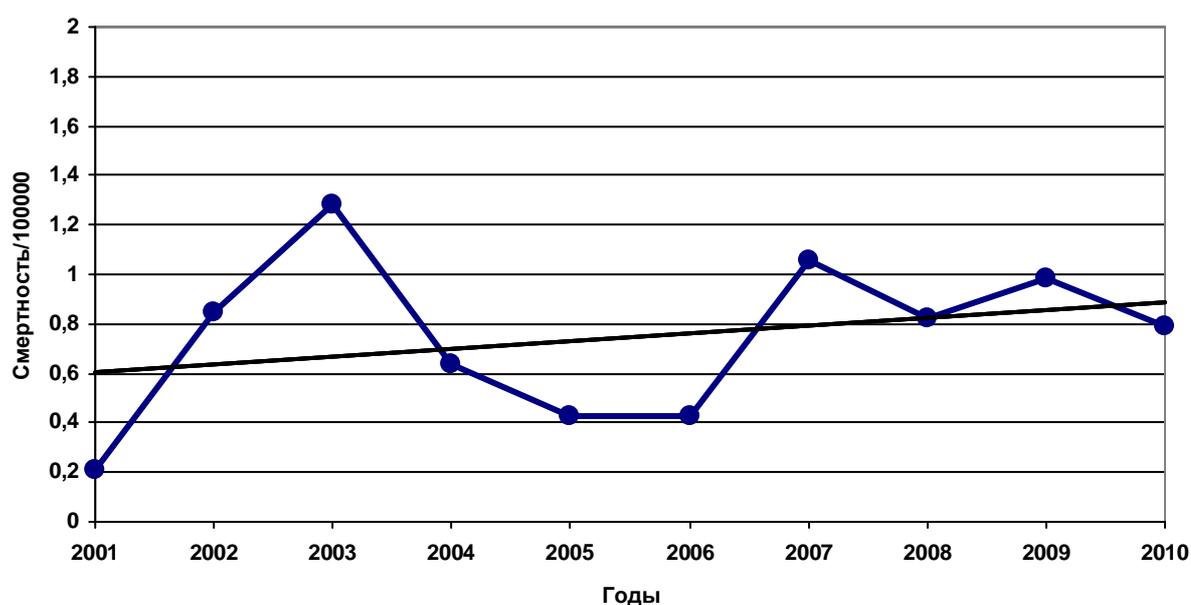
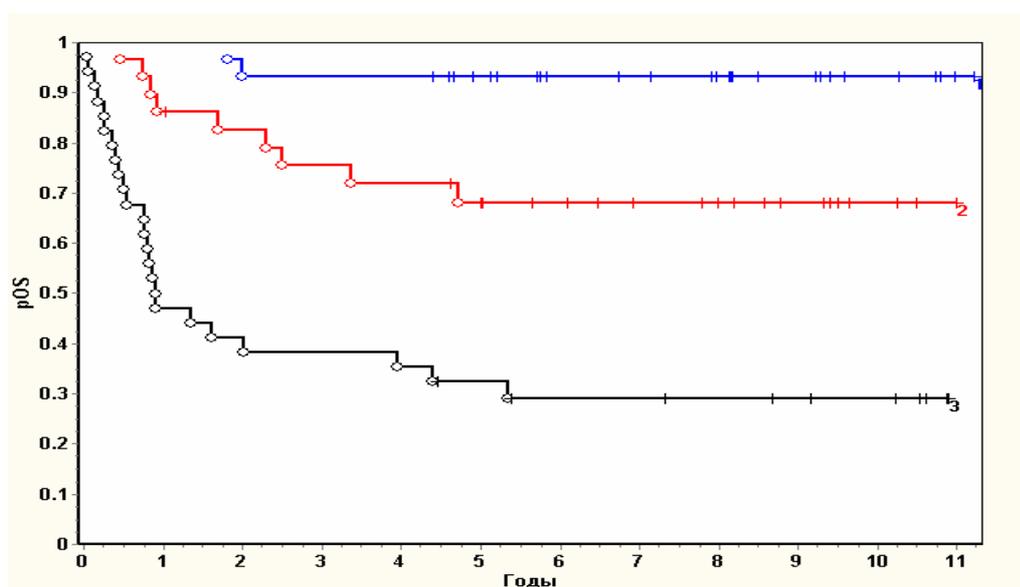


Рисунок 4 - Показатель смертности при нейробластоме в возрастной группе 0-5 лет в Республике Беларусь в 2001-2010 годах.

На рисунке 5 показана общая выживаемость 102 пациентов с впервые диагностированной нейробластомой в 2001-2007 годах в зависимости от стадии болезни. Пациенты с I, II и IVs стадиями имеют благоприятный

прогноз и, поэтому, для анализа объединены в одну группу [4], временной период ограничен 2007 годом, т.к. с 2008 года программа лечения была изменена.

Как видно из представленных данных, результаты лечения нейробластомы в Республике Беларусь сопоставимы с данными ведущих Европейских центров. Так, больные с локализованной стадией нейробластомы имеют показатель выживаемости 93%, при III-IV стадиях заболевания шансы на выживание ухудшаются до 68% и 29%, соответственно.



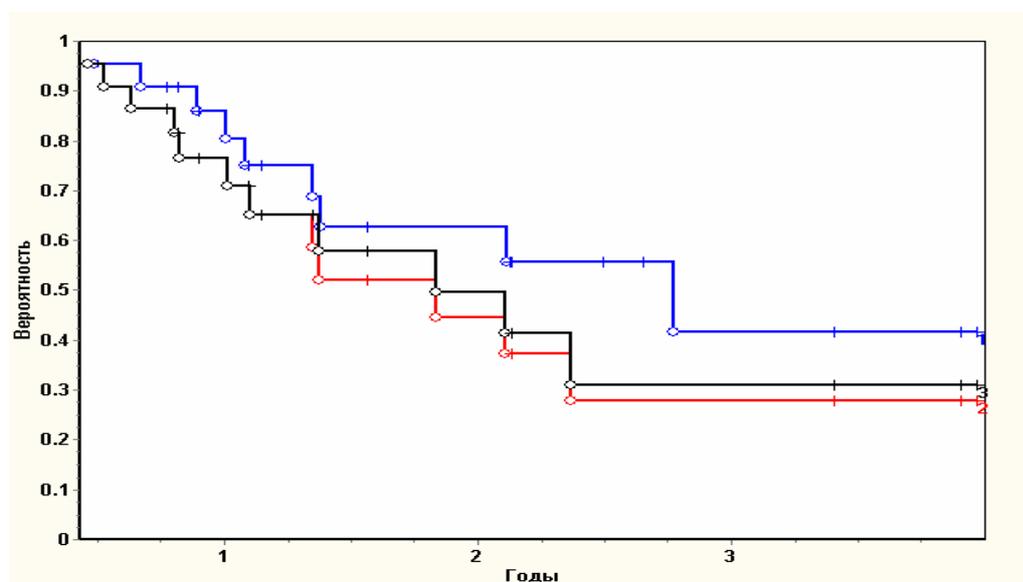
1. стадия I,II,IVS;	n = 30	28 живы	[0.93±0.05]	Mf = 97.92 месяцев
2. стадия III;	n = 29	19 живы	[0.68±0.09]	Mf = 71.40 месяцев
3. стадия IV;	n = 34	10 живы	[0.29±0.08]	Mf = 11.02 месяцев

Рисунок 5. Общая выживаемость (overall survival) пациентов с нейробластомой, получавших лечение в 2001-2007 годах в зависимости от стадии болезни

С 2008 г. все пациенты с впервые выявленной нейробластомой в РБ получают лечение по протоколу NB 2004 М. Протокол предусматривает стратификацию по группам риска в зависимости не только от возраста и стадии заболевания, но и от наличия/отсутствия неблагоприятных цитогенетических и молекулярно-биологических маркеров опухоли (N-тус-

амплификация, del 1p). Поэтому дети, которым диагноз был выставлен в 2008-2010 годах, проанализированы отдельно. Согласно протоколу NB 2004 M к группе высокого риска относятся пациенты с 4 стадией заболевания в возрасте старше 1 года, независимо от наличия/отсутствия цитогенетических и молекулярно-биологических маркеров опухоли, а также все пациенты с амплификацией гена N-MYC независимо от стадии [5].

В 2008-2010 годах по данным детского канцер-субрегистра в РБ зарегистрировано 55 случаев впервые выявленной нейробластомы. При этом 22 (40%) пациента изначально были отнесены в группу высокого риска. Результаты лечения этих пациентов по протоколу NB 2004 M представлены на рисунке 6.



1.	OS	n = 22	S=0.42±0.11	Mf = 16,62 месяца
2.	EFS	n = 22	S=0.28±0.10	Mf = 13,68 месяца
3.	RFS	n = 22	S=0.31±0.10	Mf = 13,68 месяца

Рисунок 6 – Общая (OS-overall survival), безсобытийная (EFS-event free survival) и безрецидивная (RFS-relapse free survival) выживаемости пациентов с нейробластомой группы высокого риска, получавших лечение в 2008-2010 годах

Приведенные данные согласуются с опубликованными международными результатами, согласно которым безрецидивная выживаемость пациентов с метастатической болезнью даже при применении

высокодозной полихимиотерапии в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток составляет не более 30-50%, а общая 9-летняя – всего 11% [6, 7, 8].

Таким образом, проведенный эпидемиологический анализ за 10 лет свидетельствует, что в Республике Беларусь отмечается рост заболеваемости нейробластомой у детей со среднегодовым темпом прироста 1,1% в год, при этом показатель смертности не имеет тенденции к снижению. Более 60% случаев нейробластомы у детей диагностируется в распространенной стадии, что негативно влияет на результаты лечения. Стратификация пациентов по группам риска и интенсификация противоопухолевой терапии для групп с неблагоприятным прогнозом в сочетании с дифференцирующей терапией 13-цис-ретиноевой кислотой не привели к улучшению показателей выживаемости. Следовательно, с учетом современных возможностей противоопухолевой терапии, только раннее выявление злокачественного новообразования симпатической нервной системы дает реальные шансы пациентам на выздоровление. Для этого необходима разработка и внедрение скрининговых программ у детей младшей возрастной группы, нацеленных на визуализацию минимального размера новообразований брюшной полости и забрюшинного пространства.

Литература

1. Ланцковский Ф. *Детская гематология и онкология*. Издательство «Лори», Нью-Йорк.
2. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. *Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях*. «Медпрактика-М», Москва 2006.
3. *Neuroblastomstudie NB 97, Fassung vom 31.03.1998, s. 6.*
4. Пролесковская И.В., Савич Т.В., Марейко Ю.Е., Савва Н.Н., Алейникова О.В.. *Результаты лечения нейробластомы у детей в Республике Беларусь*. // *Вопросы онкологии*. – 2009. – Т.55, № 2. – С. 215-220.
5. *NB-2004, Trial Protocol, Version: 1.00 from 01-September-2004; Status: final*
6. Панферова Т.Р., Алексеева О.А., Валентей Л.В.. *Скрининг нейробластомы у детей*. НИИ детской онкологии и гематологии ОНЦ РАМН Москва, Россия. Интернет-журнал «Медицинские конференции».
7. Berthold F., Hunneman D.Y., Kaser H., Harms D., Bertram U., Erttmann R., Schilling F.H., Treuner J., Zieschang J. *Neuroblastoma screening: arguments from analysis of three German neuroblastoma trials//Amer. J. Pediatr. Hematol. Oncol. - 1991. - V. 13.- P. 8-13.*

8. Kamani N.R. Autotransplants for neuroblastoma //Bone marrow transplantation.- 1996.- V.17.- P.301-304.
9. С.В. Петрович, И.А. Левина, Т.В. Тарун, Л.Н. Лукашевич и др. Фармакоэкономический анализ в онкологии. Сообщение 1. Стоимость затрат при лечении острого миелобластного лейкоза у детей. Медицинские новости. – 2004. - № 8. –С. 71-76.
10. Sawada T, Matsumura T., Kawakatsu H., Sugimoto T., Kuroda H., Hosoi H., Michihata T., Saida T., Hino T. Long - term effects of Mass Screening for Neuroblastoma in Infancy. Amer //J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 1991 - V.13 -P. 3-7.
11. Woods W., Lemieux B., Tuchman M. Neuroblastoma represents distinct clinical-biological entities: A review and perspective from Quebec Neuroblastoma Screening Project.// Pediatrics.-1992. - V.89 - P. 114-117.
12. Mauer A.M. Screening for neuroblastoma //J. Pediatrics. – 1988. - V.112. - P. 576-577.
13. Sawada T., Kawakatsu H., Sugimoto T. Screening for neuroblastoma// Lancet. 1987. - V. 2. - P.1204.
14. Claudia Spix, Jorg Michaelis, Frank Berthold, Rudolf Erttmann, Johannes Sander and Freimut H. Schilling. Lead-time and overdiagnosis estimation in neuroblastoma screening //Statist. Med.- 2003.- V. 22. - P.2877-2892.
15. Freimut H. Schilling, Claudia Spix, Frank Berthold, Rudolf Erttmann, Johannes Sander, Joern Treuner, Joerg Michaelis. Children may not benefit from neuroblastoma screening at 1 year of age. Updated result of population based controlled trial in Germany //Cancer Letters. - 2003. – V.197. – P. 19-28.
16. Freimut H. Schilling, Claudia Spix, Frank Berthold, Rudolf Erttmann and all. Neuroblastoma screening at one year of age //N Engl J Med. - 2002. - v. 346.
17. Freimut H. Schilling, Frank Berthold, Rudolf Erttmann, Jorg Michaelis, Claudia Spix and all. Population-Based and Controlled Study to Evaluate Neuroblastoma Screening at One Year of Age in Germany: Interim Results //Medical and Pediatric Oncology.- 2000. - V.35. – P. 701-704.
18. Freimut H. Schilling, Claudia Spix, Frank Berthold, Rudolf Erttmann, Jorg Michaelis, and all. German Neuroblastoma Mass Screening Study at 12 Months of Age: Statistical Aspects and Preliminary Results// Medical and Pediatric Oncology.- 1998. –V.31. – P.435-441.