

выполняется 5-6 тыс. сложнейших хирургических вмешательств по поводу злокачественных опухолей всех локализаций, исключая опухоли центральной нервной системы. Однако использованы еще далеко не все резервы и возможности высококвалифицированных кадров научных работников и врачей.

© Л.А.Дурнов, 1992

УДК 616-006-053.2

Л.А.Дурнов

Перспективы детской онкологии

НИИ детской онкологии ОНЦ РАМН

Большой путь прошла детская онкология за последние тридцать лет (с 1962 по 1992 г.): от полной безнадежности — до окрыленности, оправданного оптимизма.

Середина 50-х годов, выживают единичные больные: при нефробластоме не более 10%, лимфосаркоме — не более 5%, остеогенной саркоме — не более 7%, саркоме Юинга — не более 30%, рабдомиосаркоме — 25%, нейробластоме — менее 10%, при остром лейкозе погибали все больные; случаи длительной ремиссии были казуистичны.

В настоящее время выживаемость детей с онкологическими заболеваниями, по данным ведущих педиатрических клиник мира, следующая: при остром лимфобластном лейкозе 5-летняя выживаемость достигает 70% (а по некоторым данным и выше), при нефробластоме выздоравливает 90% детей, неходжкинских лимфомах — свыше 70%, саркоме Юинга — до 70%, остеогенной саркоме — свыше 60%, рабдомиосаркоме — свыше 60% детей.

Показатели заболеваемости детей злокачественными новообразованиями, по данным ряда детских отделений (Москва, Московская область, Санкт-Петербург, Кемерово), примерно одинаковы и составляют 12—15 на 100 тыс. детского населения, что существенно выше, чем официальные данные онкологических диспансеров регионов (а таких большинство), где онкологическая служба для детей отсутствует (5—7 детей на 100 тыс. детского населения).

В большой работе, проведенной нами, анализ данных статистических отчетов показывает, что число ежегодно регистрируемых детей со злокачественными опухолями увеличилось на 17% и достигло 6,2 тыс.

В то же время выборочные исследования показали, что даже в таких городах, как Москва и Санкт-Петербург, недоучет детей, впервые заболевших злокачественными новообразованиями, составляет не менее 25%.

L.A.Durnov

Prospects of Pediatric Oncology

Research Institute of Pediatric Oncology

There is a great progress in pediatric oncology for the last three decades (1962-1992) from despair to hope and justified optimism.

In the mid fifties there were just rare cases of survival in children, e.g. the survival rate was under 10% in nephroblastoma, under 5% in lymphosarcoma, under 7% in osteogenic sarcoma, under 30% in Ewing's sarcoma, 25% in rhabdomyosarcoma, under 10% in neuroblastoma, all patients with acute leukemia died, long-term remissions were casual.

At present 5-year survival in children with oncological diseases is 70% (or higher by some reports) in acute lymphoblastic leukemia, 90% in nephroblastoma, more than 70% in non-Hodgkin's lymphoma, upto 70% in Ewing's sarcoma, more than 60% in osteogenic sarcoma, more than 60% in rhabdomyosarcoma.

About equal incidence (12-15 per 100 thousand children) of malignant lesions is reported by some pediatric units in Moscow, Moscow Region, St Petersburg, Kemerovo. This rate is much higher than the value in formal reports of cancer dispensaries in regions where there is no cancer service for children (5-7 cases per 100 thousand children).

Analysis of statistical reports shows that annual rate of malignant tumor detection in children has increased by 17% to reach 6.7 thousand.

At the same time a selective study shows that even in large cities, such as Moscow and St Petersburg the actual rate of primary malignant lesions in children is 25% higher.

A special study of malignancy incidence in children from 1975 shows that the morbidity ranged from 12 to 16.7 per 100 thousand children. A similar investigation carried out in St Petersburg from 1980 has estimated the morbidity rate as 14-20 per 100 thousand children and thus revealed a 50% underestimation for 1980-1986.

So, the selective study suggests a no less than 11 thousand annual malignancy rate in children.

Так, специальные исследования заболеваемости детей злокачественными новообразованиями, проведенные с 1975 г., показали, что заболеваемость в Москве колебалась от 12 до 16,7 на 100 тыс. детского населения. Такие же исследования, проведенные в Санкт-Петербурге с 1980 г., показали, что уровень заболеваемости детей злокачественными опухолями колебался от 14 до 20 на 100 тыс. детского населения, причем недоучет за 1980—1986 гг. составил 50%.

Исходя из выборочных исследований, можно предположить, что в нашей стране злокачественными опухолями заболевают не менее 11 тыс. детей в год.

Как следует из вышеизложенного, одной из главных задач детской онкологии является организация достоверного учета заболеваемости детей онкологическими заболеваниями. Невозможно проведение эпидемиологических исследований, столь важных для решения ряда проблем детской онкологии, без знания не только истинной заболеваемости, но и четкого знания района, возраста и ряда других факторов.

По данным Европейского регионального бюро ВОЗ, среди пяти ведущих причин смертности в возрасте от 1 года до 5 лет смертность от онкологических заболеваний занимает 3-е место после несчастных случаев и врожденных аномалий, в группе от 5 до 15 лет — 2-е место после несчастных случаев, в группе от 15 до 20 лет — 3-е место у мужчин (после несчастных случаев и самоубийств) и 2-е место у женщин (после несчастных случаев).

В нашей стране среди причин смерти злокачественные опухоли в возрасте 0—2 года занимают 6—10-е место, в 3—4 года — 3-е, в 5—14 лет — 2-е место.

За 30 лет развития детской онкологии в стране созданы организационные структуры, представленные специализированными детскими онкологическими стационарами, а также рядом онкологических кабинетов для детей (приблизительно в половине областей и автономных республик). Всего в стране к настоящему времени имеется 740 коек для детей с онкологическими заболеваниями.

В России к настоящему времени открыто 420 коек (детские онкологические отделения в Москве — 180 коек, в Московской области — 40, Санкт-Петербурге — 40, Волгограде — 40, Перми — 30, Нижнем Новгороде — 50, Кемерово — 40). В ближайшее время в Сибири и на Дальнем Востоке планируется открытие новых отделений.

В ближайшие годы будет построен специальный корпус Института детской онкологии ОНЦ. Это позволит увеличить число коек в нем до 300 и поможет снять существующую напряженность.

Анализ результатов комплексной терапии более чем 15 000 детей, больных злокачественными новообразованиями, находившихся в детской онкологической клинике ОНЦ РАМН в течение последних 15 лет, показал, что в среднем 50—60% из них практически выздоравливает.

It follows from the above-said that reliable estimation of cancer morbidity in children is one of the main problems in pediatric oncology. Very important epidemiological investigations are hardly possible without true information about the morbidity, as well as without exact data concerning the region, age and some other significant factors.

The WHO European Regional Bureau names oncological diseases among five leading causes of death in children. Cancer occupies the 3d position among death causes following accidents and congenital anomalies in children 1-5 years of age, the 2d position after accidents in 5-15-year old children, the 3d position in the age group of 15-20 years in men (after accidents and suicides) and the 2d position in women (after accidents).

In this country malignant tumors are at the 6-10th position among death causes in children 0-2 years of age, the 3d position in 3-4-year old children and the 2d position in the age group of 5-14 years.

For the last 30 years a number of pediatric oncological in-patient clinics and specialized oncological rooms in out-patient clinics (about in half of the regions and autonomous republics) have been set up in Russia. There are now 740 beds for children with oncological diseases including 420 beds in pediatric oncological units in Moscow — 180 beds, Moscow Region — 40, St Petersburg — 40, Volgograd — 40, Perm — 30, Nyzhny Novgorod — 50, Kemerovo — 40. New cancer clinics for children are to be opened in the near future in Siberia and Far East.

A new building of the Institute of Pediatric Oncology of the CRC is designed which will allow us to increase the number of beds upto 300 and thus to meet the lack of medical facilities for children with cancer.

About 50-60% of more than 15.000 children with malignant lesions managed at the Pediatric Oncology Clinic of the CRC for the last 15 years have recovered.

Improvement of disease diagnosis and staging, as well as development of efficient schedules and rational regimens of multidisciplinary treatment is of the most significance for increasing efficacy of treatment of children. The development of new treatment schedules and regimens for children is still more difficult than for adults due to specificity of the child organism which is highly sensitive to ionizing radiation, modern antitumor drugs and more so to their combinations.

The risk of local and general complications compels clinicians to use ionizing radiation and cytostatics at doses considerably lower than those needed to do irreversible damage to tumor cells.

Modification of biologic action of antitumor agents is an approach to this problem. Modifying action is influence on a tumor or a patient's body that increases curative effect of radiation and drugs and/or protects normal tissues from damage. Therefore modification gives a certain therapeutic benefit which is known to be higher in resistant lesions.

Изучение факторов, оказавших влияние на повышение эффективности лечения детей, больных злокачественными новообразованиями, показало, что важное значение имеет совершенствование методов диагностики заболевания и степени его распространенности и создание эффективных схем рациональных режимов мультидисциплинарного лечения. При разработке последних в детском возрасте, кроме общеизвестных трудностей, присоединяются новые проблемы, обусловленные особенностями развития детского организма, ткани и органы которого особенно чувствительны как к действию ионизирующих излучений, так и к воздействию современных лекарственных противоопухолевых препаратов, особенно к их комбинации.

Риск развития местных и общих осложнений заставляет клиницистов применять ионизирующее излучение и цитостатики в дозах, существенно ниже тех, которые приводят к необратимому повреждению опухолевых клеток.

Одним из подходов к решению этой задачи является модификация биологического действия противоопухолевых агентов. Модифицирующим принято считать такое воздействие на опухоль или организм больного, которое усиливает лечебный эффект облучения и лекарств и/или защищает нормальные ткани от повреждения. Таким образом, модификация позволяет получить определенный терапевтический выигрыш, причем, как свидетельствуют данные литературы и опыт нашей клиники, особенно большой при резистентных формах новообразований.

В качестве модификатора наибольшее клиническое применение получила локальная гипертермия (ГТ) опухолей. Как показывают экспериментальные исследования, нагревание в интервале 42—44°C вызывает необратимые изменения в опухолевых клетках. В клинике ГТ применяется только в комбинации с облучением и цитостатиками. Необходимо отметить, что работы онкопедиатрического плана носят единственный характер, хотя именно у детей применение ГТ особенно перспективно, учитывая возможность снижения с ее помощью доз цитостатиков и лучевых нагрузок.

Совершенствование программ лечения острого лейкоза у детей значительно увеличило сроки выживаемости больных. Так, при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) выживаемость свыше 5 лет наблюдается в 50—70% случаев, при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) — в 30—40% случаев. Мы располагаем наблюдениями о более 1200 больных с различными формами лейкозов.

В индукции ремиссии при ОЛЛ наиболее эффективными были преднизолон, винкристин, рубомицин и L-аспарагиназа с последующим назначением антиметаболитов — цитозара и 6-меркаптопурина. В периоде

Local tumor hyperthermia (HT) is a most common modifier. Experiments show that heating at 42-44°C brings about irreversible changes in tumor cells. In the clinical practice HT is given only in combination with irradiation and cytostatics. It should be noted that there are just a few studies of HT as applied in pediatric oncology, though this modality is especially promising for treating children, because it allows reduction of the cytostatic dosage and radiation load.

The improvement of treatment for acute leukemia in children has considerably increased survival of the patients. 5-year survival in acute lymphoblastic leukemia (ALL) is 50-70%, in acute myeloblastic leukemia (AML) 30-40%.

We have an experience of managing 1200 cases of different leukemias.

Therapy with prednisolone, vincristine, rubomycin and L-asparaginase followed by antimetabolites, such as cytosar and 6-mercaptopurine is the most effective for induction of remission in ALL. Methotrexate at high doses of 500 mg/m² — 1 g/m² x3-4 was administered as consolidation therapy.

To prevent ALL recurrence and to improve the outcomes the patients were treated with α -interferon (human leukocytic and reaferon) and thymus (T-activin) preparations under control over cellular immunity and interferon synthesis for 2 years. The treatment resulted in a considerable fall in disease recurrence and increase in the patients' survival rate (83% of the patients survived 5 years and more).

In all AML cases we used cytosar (100 mg/m² daily) and anthracyclic antibiotics (rubomycin, adriamycin and others) according to the 3+7 and 2+5 schedules. On remission we gave maintenance therapy with 6-mercaptopurine, cytosar in combination with interferon preparations, immunocorrectors (thymic preparations) which yielded a two-fold increase in the patients' survival.

800 children with Hodgkin's disease have been managed from establishment of our pediatric oncological unit. We have developed a complex approach to treatment for Hodgkin's disease according to stages of remission induction, consolidation and maintenance. We have also proven that the treatment should be differentiated depending upon the clinical stage of the disease. Some other prognostic parameters are of great importance, such as intoxication symptoms, expression of biologic activity, mediastinum involvement, etc. Due to expressed deficiency of T-cell immunity we have carried out a study of immunocorrection with a thymic preparation T-activin. The immunity correction with T-activin is shown to improve tolerance of complex therapy, to overcome chemoresistance, to increase efficacy of treatment for relapses.

Our unit has achieved the best results in this country in treatment for Hodgkin's disease in children with the rate of complete response at all stages 93.2%, 5-year

консолидации назначали повышенные дозы метотрексата от 500 мг/м² до 1 г/м² 3—4 раза в день.

Для профилактики рецидивов ОЛЛ и улучшения результатов лечения под контролем исследования клеточного иммунитета и синтеза интерферона больным в течение 2 лет проводили лечение препаратами α -интерферона (человеческий лейкоцитарный и реаферон) и тимуса (Т-активин). Отмечено значительное снижение рецидивов заболевания с увеличением сроков выживаемости больных — свыше 5 лет в 83% случаев.

При всех вариантах ОМЛ использовали цитозар (100 мг/м² в день) и антрациклиновые антибиотики (рубомицин, адриамицин и др.): схемы 3+7 или 2+5. В периоде ремиссии проводили поддерживающее лечение 6-меркаптопурином, цитозаром в сочетании с препаратами интерферона, иммунокорректоров (препараты тимуса), что способствовало в 2 раза увеличению сроков выживаемости больных.

С момента организации онкологического отделения наблюдалось более 800 детей с лимфогранулематозом. Был разработан комплексный подход к лечению лимфогранулематоза по этапам индукции ремиссии, консолидации и поддерживающего лечения. Показана необходимость дифференцированного лечения в зависимости от клинической стадии. При этом важное значение имеют и другие прогностические параметры, такие как наличие симптомов интоксикации, выраженность биологической активности, поражение средостения и др. В связи с выраженным нарушением иммунитета по Т-клеточному типу велась работа по иммунокоррекции с использованием препарата тимуса Т-активина. При проведении иммунокоррекции препаратом тимуса Т-активином отмечены лучшая переносимость комплексной терапии, возможность преодоления химиорезистентности, повышение эффективности лечения рецидивов.

Отделение располагает лучшими результатами лечения лимфогранулематоза у детей по стране с частотой полных ремиссий при всех стадиях 93,2%, 5-летней выживаемостью 96,5%, рецидивы констатировались до 11—7% (в сравнении с 5-летней выживаемостью по стране 78%, рецидивы 31—57%).

Лимфосаркома составляет 7—10% от всех новообразований у детей. Она занимает 3-е место по частоте после острого лейкоза и опухолей ЦНС. Наиболее часто лимфосаркома диагностируется в возрасте 5—9 лет. Мальчики болеют в 2,5—3,5 раза чаще девочек. 70—80% больных поступают в отделение с генерализованными стадиями процесса. Наблюдалось более 480 детей с этой опухолью. В наших программах интенсифицирована индуктивная химиотерапия за счет обязательного введения противоопухолевого антибиотика, а также применения высоких доз циклофосфана (1000 мг/м²) у ряда больных с сохранным костным мозгом. Это позволило довести процент достижения полных ремиссий до

survival 96.5%, disease recurrence 11-7% (as compared to 5-year survival of 75% and recurrence of 31-57% in Russia as a whole).

Non-Hodgkin's lymphoma is 7-10% of all neoplasms in children. It is the third disease by occurrence frequency following acute leukemia and CNS tumors.

Non-Hodgkin's lymphoma is the most common at the age of 5-9 years. The frequency in boys is 2.5-3.5 times higher than in girls. 70-80% of the patients are hospitalized to our unit with the disease generalized. We have managed more than 480 children with non-Hodgkin's lymphoma. In a number of the patients with intact bone marrow chemotherapy was intensified in our programs by obligatory inclusion of an antitumor antibiotic and cyclophosphane at large doses (1000 mg/m²). This increased percentage of complete response to 90-95. To prevent affection of the CNS all the patients received methotrexate endolumbarly, sometimes combined with cytosar, and next to all of them received cranial irradiation during the whole treatment term (usually for 6-18 months).

Consolidation therapy included both local and regional irradiation in locally advanced disease and chemotherapy with a combination of cytosar and L-asparaginase, as well as increased (500 mg/m²×2-3) and high (1000 mg/m²×2-3) doses of methotrexate in combination with leucovorin. The overall treatment duration ranged from 6 months to 2.5 years depending upon the risk degree. In view of deficiency of cellular immunity and interferon production all the patients received immunotherapy and immunocorrection with interferon and T-activin during the whole term of the special treatment from diagnosis to complete response. The treatment resulted in reduction of the CNS affection rate from 26 to 6% and increase in long-term relapse-free survival upto 80-90% in locally advanced and upto 50% in generalized disease.

Retroperitoneal tumors are the most frequent in the pediatric oncological practice (15% of all malignant lesions). Most of them are nephroblastomas and tumors of the sympathetic nervous system typical of childhood.

Stage II nephroblastoma was diagnosed in 30.6%, stage III in 35.4%, stage IV in 27.6% and stage V (bilateral) in 6.4% of cases. There were 740 children with nephroblastoma managed at the clinic. Metastases to different sites were detected on first examination in 40.5% and on further surveillance in 15% of the patients (mainly at early stage III disease). Most of the metastases were discovered within the first year of treatment.

The treatment for nephroblastoma is complex, the sequence of regimens depends upon disease stage, morphology and patient's age. In children under 1 year of age with stage I disease the treatment may be radical nephrectomy alone. Stage II-IV and V disease requires obligatory pre- and postoperative cyclic chemotherapy.

90—95. Для профилактики поражения ЦНС всем больным в течение всего периода лечения (обычно 6—18 мес) эндолумбально вводили метотрексат, нередко в комбинации с цитозаром и почти все получали краниальное облучение. Консолидация ремиссии проводилась не только в виде местнорегионарного облучения при локализованном процессе, но и с помощью комбинации цитозара и краснителя и повышенных ($500 \text{ мг/м}^2 \text{ N 2—3}$) и высоких ($1000 \text{ мг/м}^2 \text{ N 2—3}$) доз метотрексата в сочетании с лейковорином. При этом общая продолжительность лечения составляла от 6 мес до 2,5 лет в зависимости от степени риска. Кроме того, все больные, принимая во внимание снижение показателей клеточного иммунитета и выработки интерферона, получали иммунотерапию и иммунокоррекцию интерфероном и Т-активином в течение всего периода специального лечения начиная с момента регистрации полного эффекта. Такой подход позволил не только уменьшить частоту поражения ЦНС с 26 до 6%, но и повысить длительную безрецидивную выживаемость до 80—90% у больных с локализованным и до 50% у детей с генерализованным процессом.

Забрюшинные опухоли у детей — наиболее часто встречающиеся в практической деятельности врачей педиатрической службы и составляющие до 15% от всех злокачественных новообразований. Подавляющее их большинство представлено нефробластомами и опухолями симпатической нервной системы — типичными опухолями детского возраста.

Нефробластомы II стадии диагностированы в 30,6%, III — 35,4%, IV — 27,6% и V (билатеральная) — в 6,4% случаев. Всего обследовано и проведено лечение 740 детей с нефробластомой. Метастазы различной локализации выявлены при первичном обследовании у 40,5% и при дальнейшем наблюдении еще у 15% больных (преимущественно при начальной III стадии). Подавляющее большинство метастазов диагностировано в течение первого года после начала лечения.

Лечение нефробластом комплексное, последовательность методов зависит от стадии, морфологического варианта, возраста ребенка. У детей в возрасте до 1 года и с I стадией процесса лечение может быть ограничено только радикальной нефрэктомией. При II—IV и V стадиях обязательно проведение пред- и послеоперационной цикловой химиотерапии. При типичной нефробластоме удовлетворительные непосредственные результаты достигаются при стандартных схемах химиотерапии (винкристин, дактиномицин — 15 мкг/кг 5 раз или 1000 мкг/м^2 в инфузии; циклофосфан, адриамицин в различных комбинациях) с учетом степени регрессии опухоли по данным комплексного контрольного обследования перед операцией. Более сложная ситуация при лечении больных нефробластомой с неблагоприятными факторами, к которым относятся: IV стадия, недифференцированный тип опухоли (с преобладанием недифференцированной бластомы, рабдомиоматозный, саркоматозный), метастазы в регионарные лимфоузлы, инвазия сосудов, опухолевый тромб в почечной и ниж-

Satisfactory results are obtained in typical nephroblastoma with chemotherapy by standard schedules (vincristine, dactinomycin at $15 \text{ }\mu\text{g/kg}\times 5$ or $1000 \text{ }\mu\text{g/m}^2$ by infusion; cyclophosphane, adriamycin in various combinations) respective of tumor regression discovered by preoperative complex examination. More difficult is the treatment of children with nephroblastoma characterized by poor prognostic factors, such as stage IV, non-differentiated tumor (with preponderance of non-differentiated blastema, of rhabdomyomatous or sarcomatous type), regional lymph node metastases, vessel invasion, tumor thrombus in the renal vein and vena cava inferior, pre- and intraoperative tumor rupture, low efficacy of preoperative chemotherapy. Besides obligatory irradiation, more aggressive chemotherapeutic schedules are needed including reserve cytostatics, such as vesepide, platinum and increased doses of the above-mentioned cytostatics.

At present the adequate complex therapy results in 5-year survival of 70-80% in stage II, 40% in stage III and 10% in stage IV disease.

280 children with retroperitoneal tumors of the sympathetic nervous system were managed in the Institute.

Upto 90% of the children with retroperitoneal sympathioma and sympathoblastoma had regional and/or distant metastases which made the prognosis extremely poor and restricted possibility of surgery. Chemotherapy by standard schedules with vincristine, cyclophosphane, rubomycin, adriamycin resulted in partial response in 15-25% of cases only. Radiotherapy consolidated the effect. However these conservative modalities took but inconsiderable effect on late results. So, there is a great need in novel approaches to treatment for disseminated neuroblastoma.

Aggressive chemotherapeutic schedules seem to be promising as administered in combination with total body irradiation, auto- and allogeneic bone marrow transplantation, intensive therapy.

Osteogenic sarcoma occupies the top position in frequency among all bone tumors, it is 53.6% of all malignant bone lesions in children. We managed about 300 children with the disease.

Most of the patients (60-92.6%) developed lung metastases within the first year of treatment. Prognosis in osteogenic sarcoma is extremely poor, the 5-year survival being 17% until recently.

At present bone malignant lesions are treated by surgery, radiation and chemotherapy.

For the last years we gave preoperative chemotherapy with dimethyldichloroplatinum at 150 mg/m^2 daily by intra-arterial infusions and thus achieved grade III-IV tumor pathomorphosis in 73% of cases which was of great prognostic value.

The improved treatment results became a basis for further development of limb conservation surgery. By many authors limb conservation surgery in children is

ней поллой вене, разрыв опухоли до и во время операции, малая эффективность предоперационной химиотерапии. При обязательной лучевой терапии в подобных случаях необходимо использовать более агрессивные схемы химиотерапии с включением цитостатиков "резерва": вепезид, платина, повышенные дозы вышеуказанных цитостатиков.

Адекватная комплексная терапия позволяет в настоящее время добиться 5-летней выживаемости при II стадии до 70-80%, при III — 40%, при IV — 10%.

В институте проведено лечение около 280 детей с опухолями симпатической нервной системы забрюшинной локализации.

До 90% детей с забрюшинными симпатогониомами и симпатобластомами поступают на лечение с регионарными и/или отдаленными метастазами, что резко ухудшает прогноз заболевания, уменьшает возможности хирургического метода. Стандартные схемы химиотерапии с применением препаратов винкристина, циклофосфан, рубомицин, адриамицин позволяют добиться частичной регрессии опухолевого процесса лишь в 15-25% случаев. Лучевая терапия в таких случаях способствует закреплению и углублению эффекта. Однако на отдаленные результаты эти факторы консервативной терапии влияют мало. В связи с этим для достижения прогресса в лечении этой исключительно тяжелой категории больных с диссеминированной нефробластомой необходимы поиски в новых направлениях.

Надежду на успех можно связывать с применением агрессивных схем химиотерапии в сочетании с тотальным облучением всего тела, ауто- и аллогенной трансплантацией костного мозга, методами интенсивной терапии.

Остеогенная саркома по частоте возникновения занимает 1-е место среди всех опухолей костей, составляя у детей около 53,6% злокачественных новообразований костей. Мы наблюдали около 300 таких детей.

В первый год после начала лечения у большинства больных (от 60 до 92,6%) выявляются метастазы в легкие. Прогноз при остеогенной саркоме крайне неблагоприятный, 5-летняя выживаемость до недавнего времени составляла 17,1%.

В настоящее время при лечении злокачественных новообразований костей применяются 3 основных метода лечения (хирургический, лучевой и лекарственный).

В последние годы в клинической практике в качестве предоперационной химиотерапии применяются внутриартериальные инфузии диметилдихлорплатины в дозе 150 мг/м² в сутки, что позволило добиться у 73% больных III-IV степени лечебного патоморфоза в опухоли, что имеет важное прогностическое значение.

Улучшение результатов лечения послужило поводом для дальнейшей разработки органосохраняющих операций на конечностях. Большинство авторов считают, что в настоящее время при наличии достаточно активных химиотерапевтических средств проведение сохраняющих операций на конечностях у детей оправдано и целесообразно.

currently justified and reasonable, as there are a sufficient number of active chemotherapeutics.

Endoprotheses are used in the conservation surgery. We have performed 60 operations using endoprotheses and obtained good (32.4%) and satisfactory functional results in most patients.

Four-cycle chemotherapy with adriamycin at 30mg/m² daily on days 1, 2, 3, platidiam at 120 mg/m² on day 4 intra-arterially to be followed by segmental bone resection with endoprothetics and postoperative prophylactic chemotherapy resulted in 5-year survival of 40% of the patients. In treatment for lung metastases of osteosarcoma we obtained reassuring results in patients undergoing surgical removal of the metastases followed by immunotherapy with reaferon.

Treatment of Ewing's sarcoma in children remains an urgent problem in pediatric oncology. The disease is common in juveniles and reaches about 9% of all malignant bone tumors in children and adults. We have managed 190 cases of Ewing's sarcoma in children.

From 1985 we have used a new program of treatment for Ewing's sarcoma developed at the Pediatric Oncology Clinic of the CRC of the RAMS, which allows about 40% of the patients to survive 5 years. Besides radiotherapy it includes intensive chemotherapy with cytostatics at high doses as administered strictly according to schedules adopted and surgery (in tumors localized in the costal region).

In order to improve outcomes of treatment for Ewing's sarcoma in children we also have developed and initiated a new program including intensive chemotherapy with intra-arterial administration of cytostatics. The program provides a 100% grade IV pathomorphosis of the tumor.

The rate of malignant lesions of soft tissues in the oncological pattern for children is much higher than for adults (15 versus 2-3%). Rhabdomyosarcoma is the most frequent (57.5%). Rhabdomyosarcoma is mainly common in childhood and preponderates among mesenchymal sarcomas. We have treated 470 patients with the disease.

Rhabdomyosarcoma clinical implications are determined by tumor localization and disease stage. Of note that rhabdomyosarcomas tend both to locally infiltrating growth and to extensive metastasizing. The tendency to locally infiltrating growth is characteristic of embryonal rhabdomyosarcoma, while early and extensive metastasizing is typical of alveolar rhabdomyosarcoma.

Complex treatment with preponderant chemotherapy is commonly adopted at present.

The most widely used combination consists of vincristine, cyclophosphane, dactinomycin. If the drugs take poor effect, adriamycin, platinum and vepeside are administered. Good results are obtained by chemotherapy with vinblastine + cyclophosphane + platidiam +

В настоящее время при сохранных операциях используются эндопротезы. Мы провели 60 операций с применением эндопротезов и получили у большинства больных хорошие (32,4%) и удовлетворительные функциональные результаты.

Применение четырех курсов химиотерапии внутриа- ртериально (адриамицин в 1,2,3-й дни по 30 мг/м² в сутки, платидиам 120 мг/м² в 4-й день) до операции сегментарной резекции кости с эндопротезированием и последующей профилактической химиотерапией позволило у 40% больных добиться 5-летней выживаемости. При лечении метастазов остеогенной саркомы в легкие имеются обнадеживающие результаты у больных, которым произведено хирургическое удаление метастазов с последующей иммунотерапией реафероном.

Одной из проблем современной педиатрической онкологии остается проблема лечения саркомы Юинга у детей, которая является заболеванием преимущественно юношеского возраста, составляя приблизительно 9% всех злокачественных опухолей костей у детей и взрослых. Мы располагаем 190 наблюдениями саркомы Юинга у детей.

С 1985 г. в отделении детской онкологии ОНЦ РАМН разработана новая программа лечения саркомы Юинга, которая позволила увеличить 5-летнюю выживаемость приблизительно до 40%. Она включала в себя наряду с облучением интенсификацию химиотерапии (использование высоких доз цитостатиков и строгое соблюдение режимов введения химиопрепаратов), а также проведение операций (при локализации опухоли в области ребер).

Для дальнейшего улучшения результатов лечения детей с саркомой Юинга в последние годы в нашем институте предпринята попытка и внедрена принципиально новая программа лечения с использованием интенсивной химиотерапии с внутриа- ртериальным введением цитостатиков. При изучении лечебного патоморфоза в 100% случаев получена IV степень повреждения.

Удельный вес злокачественных опухолей мягких тканей в структуре общей онкологической патологии у детей значительно выше, чем у взрослых (2—3%), и составляет 15%. Наиболее часто встречается рабдомиосаркома (57,5%). Рабдомиосаркома — опухоль главных образом детского возраста и доминирует в группе мезенхимальных сарком. Мы располагаем наблюдениями над 470 такими больными.

Клиническая картина рабдомиосаркомы определяется локализацией процесса и стадией заболевания. Следует отметить, что рабдомиосаркомы склонны как к местноинфильтрирующему росту, так и широкому метастазированию, причем тенденция к местноинфильтрирующему росту больше свойственна эмбриональной рабдомиосаркоме, а склонность рано и широко метастазировать — альвеолярной рабдомиосаркоме.

В настоящий момент общепризнанным является комплексное лечение со значительным увеличением роли химиотерапии.

carinomycin and methotrexate in some cases. This schedule is the most efficient in rhabdomyosarcoma of the head and neck.

Radiation therapy is of importance in treatment for the primary tumor and lung metastases.

During the last years irradiation of the primary and metastases is given by superfractionation which prevents disease complications and allows delivery of high radiation doses to the target. We have accumulated by now numerous data on new treatment programs incorporating local hyperthermia. A technique of intracavitary irradiation has been developed at the Institute for treating rhabdomyosarcoma.

The problem of thyroid cancer in children becomes urgent. The morbidity rate in children has been continuously increasing, with both improved diagnostics and a true rise in thyroid cancer incidence accounting for the increase. We have managed 270 children with this tumor.

After the diagnosis of thyroid cancer the patients undergo surgery of different extensions depending upon the disease stage. Due to high differentiation of tumor cells we perform conservation surgery as hemithyroidectomy with resection of the thyroid isthmus, subtotal thyroid resection with radical thecofascial excision of lymph node and cervical cellular tissue metastases involved. After non-radical surgery the patients usually receive post-operative therapy with radioactive iodine supplemented sometimes with external irradiation.

Survival of patients radically operated on for thyroid cancer is more than 90% irrespective of the disease stage. In limited affection of the thyroid and metastase-free disease all the patients survive as a result of radical surgery.

By now there is no up-to-date differentiated approach to diagnosis and treatment of retinoblastoma and orbital sarcoma with account of the disease stage and uni- or bilateral affection.

For the first time we have proven on a large number of cases (150 retinoblastomas and 50 orbital sarcomas) the necessity of complex differentiated approach to the treatment respective of the disease stage and uni- or bilateral affection using new achievements in radio- and chemotherapy alongside surgery.

Of a special attention are development and implementation of conservative treatment modalities.

The overall 5-year survival in all stages is 89.5%. Conservation of the eye as a cosmetic and often as a functional organ contributes to psychic and physical rehabilitation of the children. 5-year survival in primary orbital sarcoma (rhabdomyosarcoma) is 76.6%, in recurrent tumors 40.7%.

The search for new methods of treatment for malignant lesions in children is an extremely urgent problem,

Наиболее часто применяется комбинация препаратов: винкристин, циклофосфан, дактиномицин. При низкой эффективности указанных препаратов назначают адриамицин, платину, вепезид. Хорошо себя зарекомендовала схема лечения с использованием следующих препаратов: винбластин + циклофосфан + платидиам + карминомицин, в некоторых случаях метотрексат. Эта схема наиболее эффективна при лечении больных с рабдомиосаркомой головы и шеи.

Лучевая терапия имеет значение не только при лечении первичного очага, но и при лечении метастатических поражений легких. Последние годы используется облучение опухоли и метастазов в режиме суперфракционирования, что позволило избежать осложнений в процессе лечения, подвести более высокую дозу к очагу поражения. К настоящему моменту накоплены многочисленные данные о новых программах лечения с использованием локальной гипертермии. В институте разработана методика внутриволостного облучения при поражениях рабдомиосаркомой влагалища.

К настоящему времени проблема рака щитовидной железы у детей становится все более актуальной. У детей уровень заболеваемости в последние годы неизменно растет, что обусловлено не только улучшением диагностики, но и истинным ростом частоты рака щитовидной железы. Мы располагаем наблюдениями над 270 детьми с этой опухолью.

При установлении диагноза рака щитовидной железы проводится хирургическое лечение различного объема в зависимости от стадии заболевания. Учитывая высокую дифференцировку опухолевых клеток, в последние годы мы проводим сохраняющие операции типа гемитиреоидэктомии с резекцией перешейка щитовидной железы, субтотальной ее резекции при условии радикального футлярно-фасциального иссечения пораженных метастазами лимфоузлов и клетчатки шеи. Нерадикально оперированные больные получают в последующем, как правило, лечение радиоактивным йодом, иногда с наружным облучением.

При радикальных операциях рака щитовидной железы выживает более 90% больных независимо от стадии заболевания. При ограниченных поражениях щитовидной железы и отсутствии метастазов после радикального хирургического вмешательства все больные остаются живы.

До настоящего времени не разработан современный дифференцированный подход к диагностике и лечению ретинобластомы и саркомы орбиты в зависимости от стадии заболевания и одно- или двусторонности поражения.

Впервые на большом клиническом материале (150 больных с ретинобластомой и 50 саркомами орбиты) доказана необходимость комплексного дифференцированного подхода к лечению в зависимости от стадии процесса и одно- или двусторонности поражения с применением наряду с хирургическим методом новейших достижений лучевой терапии и химиотерапии.

Особое внимание уделено разработке и применению консервативных (органосохраняющих) методов лечения.

Общая 5-летняя выживаемость больных во всех стадиях составила 89,5%. Сохранение глаза как косметического, а часто и функционирующего органа способствовало быстрой психической и физической реабилитации больных детей. 5-летняя выживаемость при первичных саркомах орбиты (рабдомиосаркомах) составила 76,6%, с рецидивными опухолями — 40,7%.

investigations on superhigh-dose chemotherapy followed by bone marrow transplantation are of great practical importance.

We lag considerably behind the foreign science in this field. The Pediatric Oncology Unit has been engaged in research in the mentioned problem from 1982 and has gained some experience based on more than 30 bone marrow transplantations (mainly solid tumors). We can carry out serious investigations now after setting up a bone marrow transplantation unit built by the STEAG company of Germany in the Institute of Pediatric Oncology.

A rehabilitation unit was established at the Institute of Pediatric Oncology in 1990. This is the first unit of such kind arranged specially for children with cancer. Until now there have been common rehabilitation centers admitting children with cancer or special summer camps for the children. This unit is our great achievement, as the increasing number of cancer children cured has necessitated its establishment. However we lack in experience of rehabilitation of children after severe diseases, such as malignant tumors. Pediatric oncologists in the USA have accumulated some experience of this kind. We try to use what they have gained and invite specialists in this field to cooperate. The rehabilitation unit of the Institute of Pediatric Oncology is open for every child treated for cancer.

Submitted 29.06.92 / Поступила 29.06.92

Поиски новых путей лечения злокачественных опухолей у детей являются крайне актуальными, а проведение исследовательской работы по использованию сверхвысокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией костного мозга имеет также и большое практическое значение.

В этой области детской онкологии имеется существенное отставание отечественной науки по сравнению с зарубежной. Этой проблемой отделение детской онкологии начало заниматься с 1982 г. и к настоящему времени накоплен опыт более чем 30 трансплантаций костного мозга (в основном больные с солидными опухолями). Серьезные исследования стали возможны после открытия в Институте детской онкологии отделения трансплантации костного мозга на 5 стерильных палат, построенных германской фирмой "Steag".

В 1990 г. в Институте детской онкологии было открыто отделение реабилитации. Это, пожалуй, первое отделение, специально созданное для детей с онкологическими заболеваниями. До сих пор существовали общие реабилитационные отделения, в которых были места для детей с опухолями, или временные летние лагеря для детей. Это большое достижение и связано оно с тем, что все больше детей выздоравливают. Вместе с тем пока нет достаточно опыта в восстановлении детей после перенесенных таких тяжелых заболеваний, как злокачественные опухоли. Небольшой опыт в этом отношении имеется у детских онкологов в США. Этим опытом мы пользуемся, приглашая специалистов в этой области, и это большое поле для сотрудничества. Отделение реабилитации Института детской онкологии открыло свои двери для всех детей, перенесших онкологическое заболевание.

© Д.Г.Заридзе, 1992

УДК 616-006:061.6

Д.Г.Заридзе

Научно-исследовательский институт канцерогенеза
(к 40-летию ОНЦ РАМН)

НИИ канцерогенеза ОНЦ РАМН

Развитие экспериментальной онкологии в нашей стране, в частности ее фундаментальных разделов, тесно связано с историей становления Онкологического научного центра, одного из крупнейших в мире. Работы 50-х годов акад. АМН Л.А.Зильбера (вирусология рака), акад. АМН Л.М.Шабада (химический канцерогенез) послужили основой для целых научных направлений 60-х и 70-х годов в изучении природы опухолевого роста, обеспечивших научный авторитет Центра у нас в стране и в международном онкологическом научном мире. Это исследования в области вирусного канцерогенеза (Н.П.Мазуренко), биохимии опухолей (В.С.Шапот); работы по цитогенетике (Е.Е.Погосянц), по эндогенным канцерогенам (М.О. Раушенбах), онкоиммунологии (Г.Я. Свет-Молдавский),



D.G.Zaridze

Research Institute of Carcinogenesis
(To 40th Anniversary of CRC of RAMS)

Research Institute of Carcinogenesis

The progress of experimental oncology in Russia, in particular of its fundamental fields, is closely connected with the history of the Cancer Research Center, one of the world largest centers for research of cancer. Investigations of Academician L.A.Zilber (cancer virology) of the fifties and of Academician L.M.Shabad (chemical carcinogenesis) were the basis of the research of the sixties and seventies in the nature of tumor growth that ensured recognition of the Center both in this country and in the international oncological society. They are investigations in viral carcinogenesis (N.P.Mazurenko), biochemistry of tumors (V.S.Shapot), cytogenetics (E.E.Pogoyants), endogenous carcinogens (M.O.Raushenbach), oncoimmunology (G.Ya.Svet-Moldavsky), immunology