

Злокачествени новообразувания в детската възраст (литературен обзор)

Д-р Искра Христовова, дмн

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

LDH- лактат дехидрогеназа
NSE- неврон специфична енолаза
CEA- канцероембрионален антиген
 α - алфа
 β -бета
VAC- цитостатична схема, включваща винкристин, адриамицин, циклофосфамид
VACA- цитостатична схема, включваща винкристин, адриамицин, циклофосфамид, актиномицин Д
VAIA- цитостатична схема, включваща винкристин, адриамицин, ифосфамид, актиномицин Д
OPEC- цитостатична схема, включваща онковин, цис-платина, етопозид, циклофосфамид
BER- цитостатична схема, включваща блеомицин, етопозид, цис-платина, циклофосфамид
ООД- обща огнищна доза
Gy- грей- единица мярка за погълната лъчева доза (1 Gy= 100 rad)
SIOP- Международно Общество по Детска онкология
IPSO- Международно Общество по Детска Хирургична онкология
Т3-трийодтиронин
Т4- тироксин
TSH- тиреостимулиращ хормон
TRH- тирео-освобождаващ хормон
ТАТ- тиреоидни антитела
МАТ-микрозомални антитела
LH- лутеинизиращ хормон
FSH- фоликулостимулиращ хормон
ALL- остра лимфобластна левкемия
NHL- неХочкинов лимфом
WT- тумор на Wilms
NB- невробластом
HB- хепатобластом
PPB- плевропулмонален бластом
ES- сарком на Ewing
GCT-герминативно-клетъчни тумори
ЕТ- епителни тумори
UICC-Международно обединение срещу рака при децата
CCGA- Американска група срещу детския рак
GPO- Германска група по детска онкология
NWTSG-Национална американска група за проучване на тумора на Wilms
SWCCSG-Американска юго-западна група за проучване на рака при децата
CCSGA- Американска група за проучване на рака при децата
IRS- Интернационална група за проучване на рабдомиосаркома
GWS-Германско общество по детска онкология
AESS-Американска група за проучване саркома на Ewing
CESS- Обединено общество за проучване саркома на Ewing
SFOP- Френска група по детска онкология

ВЪВЕДЕНИЕ

Заболеваемостта от злокачествени новообразувания в детската възраст не е много висока. Съществува риск 1:600 деца да заболели или годишно тя е 15-16 на 100000 деца в световен мащаб. Фаталният изход при тези заболявания е висок и заема второ място в структурата на детската смъртност след злополуките. Всичко това налага диагностиката и лечението на тези страдания, като един от най-актуалните проблеми в педиатрията (1, 16, 17, 20, 40, 43, 55).

Туморният процес при децата рядко е локализиран и не може да се контролира само с локални средства (операция, лъчелечение). Това изисква прилагането на съвременна адаптирана към хистологичния вариант химиотерапия за предотвратяване на рецидиви и далечни метастази, за предоперативно намаляване на размерите на големи тумори, за постигане на дефинитивно оздравяване. Противотуморната химиотерапия бележи значителен прогрес и от палиативно лечебно средство в началото на 60-те години, през последните три десетилетия се наложи като радикален метод на лечение. Съвременната тенденция в педиатричната онкология е да се използват "агресивни" химиотерапевтични схеми, включващи няколко цитостатик, адаптирани към съответните хистологични типове солидни тумори, с кратки паузи между отделните курсове, за да не се придобие резистентност.

Кооперираните изследвания и обобщаването на съвместни лечебни програми върху голям брой деца от няколко страни, осигурява възможност за по-цялостни наблюдения и статистически достоверни заключения относно ефективността на дадени лечебни програми (16,45). По-известни международни обединения в областта на детската онкология са International Union against Cancer Children- UICC; International Society of Pediatric Oncology- SIOPq Children's Cancer Group of America- CCGA и други обединени групи от няколко страни за проучване на резултатите от лечението на деца с дадени хистологични форми на злокачествени новообразувания.

През последните години се съобщават постигнати драматични резултати в преживяемостта при деца със солидни злокачествени тумори. Считани в миналото за безнадеждно болни, сега повече от 65% от заболелите деца могат да бъдат излекувани. Според А.Т. Meadows и сътр. (1989 г.) 1 от 1000 младежи достигнали 20 годишна възраст в 2000 г. ще е преживял онкологично заболяване в детството си (42). При тези преживели пациентина преден план се налагат проблемите от късните усложнения на нормалните тъкани и органи от противотуморното лечение и необходимостта от ранната им рехабилитация. Някои късни последици при преживели пациенти са неизбежни засега в онкологичната практика. Други усложнения при определени групи пациенти могат да се избегнат. Като най-тежки късни последици от противотуморното лечение се налагат нарушенията във функциите на ендокринните жлези и риска от вторични неоплазми. Според А. Е. Evans определянето на рисковете от последици и свеждането им до минимум е равностойно по значимост за съвременния педиатър-онколог с постигнатата дълготрайна ремисия и дефинитивно оздравяване от злокачествено новообразувание (20).

Постиженията в областта на детската онкология биха били недостижими без тясното сътрудничество и съвместната екипна дейност на детските онколози-химиотерапевти с високо квалифицирани хирурзи, патологоанатоми, лъчетерапевти, рентгенолози, имунолози, лабораторни лекари, генетици и др.

В България началото на комплексното изучаване на злокачествените тумори в детската възраст поставя проф. Братан Братанов със сформиранието на група по детска онкология от водещи специалисти- педиатри, онколози, детски хирурзи, уролози, ортопеди, неврохирурзи, офталмолози, радиолози, патоанатоми и други специалисти. През 1969 г. се създава детско онкологично отделение в Института за специализация и усъвършенстване на лекарите

(ИСУЛ), с ръководител старши научен сътрудник д-р Надежда Дончева, дмн. В 1981 г. в Научния институт по педиатрия – София се създаде клиника по детска онкохематология, като отделенията по детска онкология и детска хематология бяха обединени териториално.

Основният и най-наболял проблем за детската онкология сега остава подбора на най-подходящата за конкретния пациент противотуморна терапия с възможно най-минимални странични действия, но без компрометиране на преживяемостта и качеството на живот. За години напред тази цел ще обединява всички усилия на детските онколози.

В настоящия труд е направена обобщена оценка върху 25 годишния опит в България при лечението на различни видове солидни злокачествени тумори при децата.

РАЗДЕЛ ПЪРВИ

I. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИТЕ НОВООБРАЗУВАНИЯ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ.

КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Екзогенни фактори.

Лъчева доза. От факторите на външната среда с доказан канцерогенен ефект за детската възраст е йонизиращата радиация. Демонстративен пример са случаите на остра левкемия у японските деца сред преживелите атомната бомбардировка в Хирошима и Нагасаки (10, 43, 55). Канцерогенното въздействие на лъчевата експозиция се демонстрира и от случаите на индуциран карцином на щитовидната жлеза, развил се години след рентгеново облъчване в тази област (54).

Други фактори на външната среда. От тях заслужават внимание слънчевата радиация и контактът с химически канцерогенни (полициклични въглероди, аминокислотни съединения, ароматни амини, алфатоксини, смоли, бензол, азбест, уретан, въглероден двуокис, някои неорганични съединения, съдържащи никел, кобалт и други). Децата много по-рядко, отколкото възрастните са подложени на такива въздействия (53, 55, 59).

Има съобщения за канцерогенен ефект на медикаменти приемани през бременността (7, 21, 39, 56, 61). Известно е, че диетилстилбестролът причинява аденокарцином на влагалището след латентен период от 14-22 години у дъщерите на майки, приемали го през бременността (61). Наблюдаван е невробластом у новородени, родени от майки вземали фенилхидантоин (фетален хидантоинов синдром) (7). Съществува риск за развитие на мозъчни тумори при приемане на барбитурати, а при продължително приемане на анаболни стероиди може да възникне хепатоцелуларен карцином (8, 43, 55).

Онкогенни вируси. Ретровирусите са доказани етиологични агенти на спонтанни и индуцирани злокачествени тумори у специфични животински гостоприемници. Изолирани са около 30 различни вирусни онкогена. Откритието на онкогените даде тласък в изучаването на вирусите, като фактори в генезата на левкемиите, лимфомите, рака на назофаринкса, шийката на матката, хепатоцелуларния карцином (25, 43, 49).

Ендогенни фактори.

Фамилни и генетични фактори. Появата на злокачествени новообразувания в членовете на дадена фамилия може да се дължи на наследственост, на въздействие на околната среда или

да е резултат от взаимодействието на двата фактора (1, 35, 43, 55). При фамилии с висока честота на рак са наблюдавани както хистологично сходни злокачествени новообразувания, така и неоплазми с различен хистологичен строеж (1). Туморите могат да бъдат фамилни само при малък брой пациенти (35). Ако за това е причина някакъв генен дефект, те се предават обикновено автозомно-рецесивно. Малък брой неоплазми могат да се предават автозомно-доминантно (15, 43). Вродените неоплазми могат да бъдат единствена проява на генния дефект (8, 48). След двустранния ретинобластом, туморът на Wilms е вторият по честота детски тумор, представящ се като модел - мутация на наследствена неоплазма (31). В литературата има съобщения за фамилност при невробластом включваща близнаци, братя и сестри, родители, братовчеди, при които са наблюдавани понякога различни хромозомни аномалии - тризомия на хромозома 13, хромозомна аномалия 21pq, 1p13, аномалии в хромозомата 1p на невробластомните клетки (29). Наблюдавана е хромозомна транслокация t (11:22) в туморни клетки от тъканни култури от саркома на Ewing и от периферен невроектодермален тумор и тази цитогенетична идентичност подсказва за общ генетичен механизъм в онкогенезата на двата тумора (44).

Съчетание на вродени малформации със злокачествени тумори. При пациенти с вродени аномалии може да се наблюдават и злокачествени новообразувания. Това съчетание доказва, че увреждащите фактори, действали вътреутробно, могат да бъдат както тератогенни, така и канцерогенни (1, 3, 30). При синдромите на Turner и Klinefelter могат да се развият тумори на тестисите, тумори от невrogenен или герминативно-клетъчен произход (15, 44, 55). Понякога при конгенитална хемихипертрофия, синдромът на Beckwith-Wiedemann може да се наблюдават и ембрионални тумори - нефробластом, хепатобластом, аденокортикални карциноми (19, 47). Туморът на Wilms е най-честият ембрионален тумор, който се съчетава с вродени аномалии на пикочно-половата система (5%), телесна хемихипертрофия (2,5%) и конгенитална аниридия (1,2%) (47). Към урогениталните малформации при нефробластома се причисляват и синдромите на Denis Drash и WAGR, а към хемихипертрофичните синдроми се причисляват синдрома на Beckwith-Wiedeman и синдромът на Perlman. Невробластомът също може да се съчетае с вродени малформации, урогенитални аномалии, хетерохромия на ириса и др. (43).

Множествени първични тумори. Освен случаите с двустранен ретинобластом (8), в около 5% при тумора на Wilms може да се наблюдава неопластично засягане на двата бъбрека (16, 19, 47). До 2% от случаите с невробластом могат да се наблюдават 2 или повече множествени първични локализации не само в медулата на двете надбъбречни жлези, но и с произход от симпатиковите ганглии (ретроперитонеални, медиастинални, гръбначно-мозъчни). Едновременно възникнали, туморите могат да имат различна степен на клетъчна диференциация при един и същ пациент - невробластом, ганглионевробластом, ганглионевром (2, 58).

Вторични неоплазми. Рискът от възникване на второ злокачествено новообразувание при дълготрайно преживели онкологично болни, получавали противотуморно лечение, е 10-20 пъти по-голям в сравнение с възникването на първична злокачествена неоплазма при общата популация на същата възрастова група от здравото население (11, 22, 41, 44). Според J. J. Mulvihill на 1000 младежи, преживели първична неоплазма 6 са застрашени от вторично злокачествено новообразувание (44). Честотата на възникване на вторична неоплазма при преживели онкологично заболяване пациенти варира от 3% до 12%, като при по-дълъг период на проследяване рискът е повишен (26, 41). Рискът при 25-годишно проследяване нараства до 17% ($\pm 6\%$) (28, 36, 41). Рискът от второ новообразувание, както и хистологичния му тип при възникването му зависи от хистологичния вариант на първичния тумор, възрастта на пациента, генетичната предиспозиция и приложеното лечение. Най-застрашени са пациенти с болест на

Hodgkin, ретинобластом, генетична форма на тумор на Wilms, фамилна чревна полипоза, рак на яйчиците, особено когато са имали предшестващо заболяване като неврофиброматоза, болест на Klinefelter, имунодефицитни синдроми, както и деца лекувани с килволатажна радиотерапия и получавали алкилиращи агенти (5, 22, 44).

Критериите да се приеме злокачествен тумор за втора отделна неоплазма са следните (13, 42):

1. Всеки отделен тумор да се представя със своята собствена специфична отличителна хистологична злокачествена характеристика.

2. Категорично да се изключи, че не се касае за рецидив или метастаза от първичния тумор.

Факторите, обуславящи риска от възникване на втори злокачествен тумор са следните:

1. Генетични фактори и фамилна предиспозиция. Образец на ракова фамилия е синдрома на Li-Fraumeni или SBLA- [S- (Sarcoma), B- (breast, bone, brain - тумори на млечни жлези, кости, мозък), L- (lung, larynx - бели дробове, ларинкс) и A- (аденокортикални неоплазми)]. Наблюдавана е висока честота на рак на млечната жлеза при млади майки на деца със саркоми. При синдрома на Li-Fraumeni (35, 275) са проследени 4 ракови фамилии, при които в продължение на 13 години се наблюдават 16 неоплазми в 10 от 31 родственика, като очакваните случаи от предполагаеми неоплазми от общата популация е 0,5. Наблюдаваните новообразувания при децата могат да се регистрират и преди развитието на злокачествени тумори в родителите им. Някои ендокринни тумори, като медуларните карциноми на щитовидната жлеза и феохромоцитомите могат да бъдат както изолирана проява, така и да имат наследствена генеза или да се съчетаят с други тумори, локализирани в паратиреоидните жлези, надбъбречната кора, питуитарната жлеза, гастроинтестиналния тракт - множествени ендокринни неоплазми (MEN II a и MEN II b) (15).

Класически примери за фамилно детерминирани тумори в детската възраст са двустранния ретинобластом (8, 15), наблюдаван в 25-30% от случаите и редките фамилни форми на тумор на Wilms, наблюдавани в 1,5%. Честотата на билатерален тумор на Wilms при фамилните случаи е много по-голяма - над 16% (32, 52), докато при спорадичните случаи тя се среща от 3-5% (26, 31). Теорията на A. G. Knudson обяснява възникването на генетично детерминирани неоплазми с теорията за „двойния удар“ върху родителските герминативни клетки и върху соматичните клетки на заболялото дете. Според дву-мутационната хипотеза на Knudson при всички тумори клетките трябва да претърпят най-малко две мутации, за да станат малигнени и втората мутация е винаги след зачатие (пост зиготна). При спорадичните, ненаследствени тумори първият удар също е след зачеването (пост зиготен), докато при наследствените случаи първата мутация е винаги в герминативните клетки (презиготна) и така соматичните клетки на поколението имат първата мутация (30, 31). Както при двустранния ретинобластом, така и при двустранния тумор на Wilms се предполага настъпването на мутация в герминативно-клетъчната линия (32).

В много случаи първият алел се инактивира чрез мутация в самия ген-супресор, докато вторият алел се инактивира с растежна загуба на хромозомния материал или т.нар. загуба на хетерозиготност (LOH) (12). В 1996 г. A. Knudson съобщава, че при тумора на Wilms загуба на хетерозиготност на хромозомните 11p маркери може да се наблюдава в 50% (32).

През последните години стана ясно, че за възникването на неоплазми главна роля играе взаимодействието между онкогените и супресорните гени, като ролята на туморните гени супресори е особено значима.

При невробластома е доказано, че множествената амплификация на N-тус онкогена се среща при дисиминирано заболяване, докато при локализираните форми не се наблюдава амплификация на онкогена, т.е. неговата поява е свързана с лоша прогноза (51). Последни

изследвания доказват, че хромозома 1p е убежище на два различни супресорни локуса, като по проксималния супресорен ген е асоцииран с N-тус амплификацията (44). Най-честата хромозомна аномалия при невробластома е делеция на късото рамо на хромозома 1-аберация 1p, който е доказан супресорен ген (14). В 1995 г. Н. Сагон съобщава, че алелната загуба на хромозома 1, както и допълнителен хромозомен материал на хромозома 17 са добри прогностични маркери при невробластома (174).

Специфичният тип на фамилен Li-Fraumeni синдром, демонстриращ се със саркоми в детската възраст се предава автозомно-доминантно и при някои от засегнатите семейства има конституционална (по герминативна линия) мутация в универсалния супресорен ген - p-53, генния locus на хромозома 17p. При тази мутация са описани по няколко вторични неоплазми, като характерни са аденокортикалните, костните, ЦНС неоплазми, докато левкемии и лимфоми са били регистрирани много рядко (35, 44). Протеин p-53 е интегрален компонент на програмираната клетъчна смърт. При неговото увреждане апоптозата не може да се осъществи и клетката продължава неконтролно своята пролиферация.

При вродената фамилен болест на von Recklinghausen - неврофиброматоза, пациентите боледуват 4 пъти по-често от злокачествени новообразувания (мекотъканни тумори - фибросарком, рабдомиосарком, левкемии и др.) в сравнение със здравата популация население. Неврофиброматоза I синдром (NF₁ - болест на von Recklinghausen с cafe au lait петна, аксиларни лунички, скелетни дисплазии и неврофиброми) е обикновено автозомно-доминантно нарушение, свързано с алелна загуба в locusите както на дългото, така и на късото рамо на хромозома 17 - 17q11, като се предполага, че това е рецесивен туморен супресорен ген. В 5% до 16% от болните с фибросарком се регистрира неврофиброматоза II синдром (NF₂), при който се наблюдава загуба на гени, локализирани в хромозома 22 (11, 15).

Пациенти с конституционална аномалия - делеция на хромозома 13 - 13q14 (рецесивен онкоген) показват склонност за развитие на двустранен ретинобластом. При пациенти с тази аномалия може да се наблюдава и пинеалобластом (т.нар. ембрионален тумор на „третото око“), както и при олъчени пациенти с двустранни ретинобластоми и 13q14 могат да се наблюдават остеогенни саркоми (8, 15).

При пациенти с редкия WAGR синдром - тумор на Wilms, аниридия, генитоуринарни малформации и умствено изоставане се наблюдава конституционална делеция на лента p13 от хромозома 11 или 11p13, като при децата с изброените по-горе малформации тумор на Wilms се развива в 50%. Този ген на тумора на Wilms е известен като WT₁ и се предполага, че е по-скоро туморен супресор, отколкото онкоген. При деца със синдрома на Denis-Drash (нефропатия, мъжки псевдохермофродитизъм и тумор на Wilms) също се наблюдава конституционална мутация във WT₁ гена (24, 32).

При пациенти с BWS (Beckwith - Wiedemann синдром), при който може в 6% да се развие тумор на Wilms и характеризиращ се с абдоминална органомегалия, макrogлосия, макросомия, хемихипертрофия, пъпна херния, пигментации по ушите, Лангерхансова хиперплазия с прояви на хипогликемия, се наблюдават кариотипни аномалии като изодизомия 11p15 (наследяване на две копия от една от бащините хромозоми 11, но никога от майчините) и този ген на тумора на Wilms е известен като WT₂, полови специфичен, туморен супресор (24, 31). При пациенти със синдрома на Perlman, отличаващ се от BWS с висока неонатална смъртност наличие на нефроматоза, ниско разположени уши, седловиден нос, по-често срещане на микросомия, умствено изоставане и Лангерхансова хиперплазия също се наблюдава делеция 11p15, която е постоянна. При този синдром тумор на Wilms се представя в много ранната детска възраст и често е двустранен (31).

2. Канцерогенно действие на противотуморното лечение, довело до увреждане на ДНК. Вторично индуцирани след противотуморно лечение неоплазми се наблюдават по-рядко в детската възраст поради дългия латентен период от време, необходим за възникване на второто новообразуване.

А) Лъчетерапия - най-често вторични новообразувания след лъчелечение са костните злокачествени тумори - остеогенен сарком, сарком на Ewing, рабдомиосарком, други саркоми на меките тъкани, карцином на щитовидната жлеза (28, 48, 54, 57). По данни на А. Т. Meadows и сътр. за периода 1972 - 1985 г. са идентифицирани 292 вторични неоплазми от 12 онкологични центрове в САЩ и Канада, като от тези пациенти с вторични неоплазми в 68% от случаите, неоплазмите са били лъчеиндуцирани (41).

Б) Химиотерапията най-често индуцира остра нелимфоидна левкемия, но рискът е по-малък в сравнение с ефекта от лъчелечението. Не при всички цитостатици е наблюдаван по-късен канцерогенен ефект. С доказан канцерогенен ефект са алкилиращите агенти (кариолизин, натулан, ендоксан) и вепезид (VP-16) (5, 11, 13, 41, 42), докато при противотуморния антибиотик актиномицин Д такъв ефект не е доказан (17).

Характерни особености на детските тумори.

Злокачествените новообразувания в детската възраст се отличават по биологичните си особености, хистологичен строеж и локализации от неоплазмите при възрастни и техните различия са следните:

1. Детският организъм е с формираща се имунна система и бързо расте. Когато на този терен възникне злокачествено новообразуване, то с много по-бързи темпове нараства и метастазира, отколкото при възрастния индивид. По време на пубертетния период се намесват и допълнителни хормонални механизми, които оказват влияние върху туморния растеж.

2. Характерни и най-чести са злокачествените ембрионални тумори (15-19%) от всички детски злокачествени новообразувания, които не се срещат при възрастни и туморите с мезенхимална компонента - саркомите, докато епителиалните тумори - карциномите, характерни за възрастни, са казуистика при децата (съставляват под 2%).

3. Характерните първични локализации при възрастни - бял дроб, стомах, млечна жлеза, кожа, матка, простата почти не се срещат при деца. Най-чести локализации на злокачествените солидни тумори в детската възраст са вътрекоремна, ЦНС и медиастинална.

4. Тези биологични и хистоморфологични особености са предпоставката, обуславяща много по-голямата чувствителност и податливост на детските неоплазми на химиотерапия и лъчелечение в сравнение с тази при възрастни.

II. СЪВРЕМЕННА ДИАГНОСТИКА И ЗНАЧЕНИЕ НА ТУМОРНИТЕ МАРКЕРИ ПРИ СОЛИДНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ.

Постигнатите добри лечебни резултати и дълготрайна преживяемост през последните десетилетия при деца със солидни злокачествени тумори биха били невъзможни без съвременната диагностика и установяване на онкологичното заболяване в ранните стадии на неговата проява. Последните десетилетия са период не само на усъвършенстване на лечебните програми при отделните злокачествени тумори, но и време на открития на нови диагностични методи, допринасящи за ранната диагностика на детските неоплазми (65, 73, 79, 80, 85, 88, 93, 96, 98). Възможностите на традиционната светлинна микроскопия при рутинното патоморфологично изследване не винаги дават категоричен отговор особено при „сините малки кръглоклетъчни“ тумори (невробластом, сарком на Ewing, рабдомиосарком, не Хочкинов лимфом, левкемия) (97). Новите открития в областта на туморната патология - електронна

микроскопия, имуноцитохимични и цитогенетични изследвания, молекулярна биология дадоха нови познания за детските злокачествени тумори (72, 92, 97).

Електронната микроскопия може да прецизира отделните туморни клетки, давайки възможност да се визуализират специфичните органели за даден тип клетка - например: при невробластомните клетки се установяват невросекреторни гранули, секретирани катехоламини, синаптични контакти и микротубули, при рабдомиосаркомните - дезорганизираните Z-ивизи в примитивните клетки, при саркома на Ewing - наличие на гликоген, при хемопоеичните неоплазми - липса на клетъчни контакти (63, 72, 87, 98). При рабдомиосаркома имуноцитохимичните маркери дезмин, миозин и миоглобин са позитивни (97, 98). Молекулярната биология бележи значителен напредък с откриването на онкогена c-myc при лимфома на Burkitt и N-myc при невробластома. N-myc онкогена е представител на клетъчно-растежната контролна генна фамилия и е локализиран върху хромозома 2 на 2 p 23-24. Асоциацията на N-myc амплификацията с напредналите стадии на невробластом имат прогностично значение. Деца с по-голям брой на геноми - N-myc копия имат по-лоша прогноза в сравнение с тези с единично копие на гена (51, 83, 86).

Рентгенови, изотопни и ултразвукови изследвания.

Преди „изобразителната ера“, конвенционалната радиология беше ключа при поставяне на диагнозата и стадия на детските тумори. Рутинните рентгенографски изследвания включват рентгенографии на бели дробове и кости, венозна урография до инвазивните изследвания като например: ангиография и пневмоенцефалография. Сега неинвазивните изобразителни техники като ЕХО-графия и компютърна аксиална томография изместиха много от тези радиологични изследвания, но конвенционалната рентгенология има все още добре определена роля в диагнозата на някои солидни тумори (62, 67, 79, 80, 88, 95).

Ултразвуковата диагностика в медицината бележи своето начало в 1950 г., но технологичен напредък и по-широко приложение се отбелязва след 1972 г. (78, 84, 88, 90). Една година по-късно - 1973 г. се поставя начало на компютърно-томографското изображение, което отбелязва бърз технически напредък и намира широко приложение след откриването му в диагностиката на детските тумори, като рутинно и висококачествено изследване (69, 79, 80). Ядрено-магнитния резонанс се налага в медицинската практика при изследване на човешкия мозък и тяло (73, 88, 95). В 1993 г. - Р. Т. С. Но и сътр. съобщават своя 10-годишен опит (1982-1992 г.) в пренаталната диагностика с Ехо-графско изследване. С този метод авторите са диагностицирали 9 деца с абдоминални и 2 деца с торакални тумори преди раждането им (206).

Радиоизотопните изследвания с органно-специфични технеций 99m - радиофармацевтици, даде възможност да се изследват повечето вътрешни органи като черен дроб, слезка, бъбреци, кости и др. чрез нуклеарно-медицински техники (77, 88, 90). Подобно на по-старите рентгенологични изследвания и повечето радиоизотопни изследвания бяха изместени като диагностични методи от съвременните неинвазивни методи - ЕХО-графия и КАТ. Все още сцинтиграфията на кости с технеций 99m - фосфонат си остава един чувствителен метод за установяване на костни метастази (77).

В 1984 г. се съобщава за първи път (96) за прилагане на радионуклеида ^{131}I - метайодбензилгуанидин (^{131}I -MIBG) в диагностиката на невробластома. Това съединение е туморен маркер за феохромоцитомите и невробластомите. Чрез него сцинтиграфски се изобразява както първичният тумор, така и метастазите и рецидивите, защото той се концентрира в адренергичните секреторни гранули на невробластома. Другите злокачествени тумори не го поглъщат (91, 96). Прилагането на терапевтични дози на ^{131}I -MIBG разкрива възможности за таргетна радиотерапия (88).

Туморни маркери.

Това са секретирани се от туморните тъкани метаболити и се установяват в серума или урината. Тази хетерогенна група включва различни съединения - протеини, ензими, хормони и през последните две десетилетия заема важно място в детската диагностична онкология. Маркерите имат специфично клинично значение в диференциалната диагноза на отделните тумори, служат като индикатори за резидуални туморни тъкани при видимо радикално хирургична операция и при малки метастази, и дават оценка за туморния отговор към приложеното лечение (76, 85).

α-фетопротеин (AFP). В 1963 г. Г. И. Абелев и сътр. откриват онко-фетален антиген в експериментален чернодробен тумор имунологично идентичен с нормалния фетален протеин (68). Повишени нива α-фетопротеин се наблюдават в 90% при деца с хепатобластом, в 50-70% при пациенти с хепатокарцином (66, 99). От герминативно-клетъчните тумори повишени нива на протеина се наблюдават при ембрионалните карциноми и при туморите на жълтъчния мехур в 70-75%. При чистите герминоми и при хориокарциномите нивата на този маркер обикновено са в норма (85, 99). Нормалните нива са под 20 ng/ml. При пациенти с панкреатобластом също са наблюдавани повишени нива (93).

β-човешки хорионгонадотропин (β-НСГ). Този гликопротеин - хормон има нормални стойности 0,5-1 ng/ml. Високи серумни нива се наблюдават при пациенти с хориокарциноми (85). Само в 3% от случаите с хепатобластом се секретира β-човешки хорионгонадотропин. При останалите герминативно-клетъчни тумори, ембрионални карциноми и ендодермални синусови тумори обикновено нивата в серума не се повишават (99).

Карциноембрионален антиген (CEA). Този маркер е гликопротеин и за първи път установен във феталните черен дроб, панкреас и черва. Нива над 20 ng/ml се приемат за повишени. Антигенът се повишава в 70% при пациенти с аденокарцином на колона и ректума. Може да се повиши и при пациенти с карцином на стомаха, панкреаса, черния дроб, белите дробове и млечната жлеза (85, 91).

Феритин. Този маркер е протеин на желязните депа. Високи феритинови концентрации се установяват в черния дроб, слезката и костния мозък. Високи серумни нива могат да се наблюдават при тъканни наранявания, некроза, възпаления и инфекции, анемии - мегалобластна, сидеробластна, хемолитична, таласемия, хемосидероза (85). Маркерът се повишава при напреднали стадии на невробластом - IV клиничен стадий и в някои случаи на III клиничен стадий. При IV-S клиничен стадий нивата са нормални (65, 81). Повишените нива над 300 ng/ml са лош прогностичен критерий - две годишна преживяемост се очаква само в 19% от случаите. Обяснение на повишените нива, теоретически може да се обсъди в следните аспекти (81):

1. Нарушение целостта на тъканите вследствие туморната инвазия;
2. Повишаване на неизползваното желязо придружено с анемия;
3. Повишена синтеза на феритин от невробластомните клетки или от разрушението на невробластомните клетки при туморната некроза.

Неврон-специфична енолаза (NSE). Енолазите са група на гликолитичните ензими. NSE се освобождава от невроналните и невроендокринните клетки, но може да се идентифицира и от не невронални тъкани. Високи нива на NSE се наблюдават при напреднал невробластом - IV клиничен стадий, докато при IV-S стадий нивата са в норма - под 20 ng/ml (76, 85, 100).

Катехоламини. Адреналинът, норадреналинът и допаминът са основните катехоламини на организма. Тези ензими се синтезират при хидроксилирането и декарбонизирането на аминокиселините, фенилаланина и тирозина. Крайните разпадни продукти на метаболизма на адреналина и норадреналина е ванилбадемовата киселина /VMA/, а на допамина - хомованиловата киселина /HVA/. Добре известно е, че невробластомните клетки секретират от своите невросекреторни гранули катехоламиновите метаболити. Изследването на VMA и HVA

в урината на пациенти с невробластом е рутинен метод в диагностиката. Този тест се използва както при поставяне на диагнозата невробластом, така и при проследяване на пациента в динамика за откриване на рецидиви и метастази (64, 74, 75, 85, 89).

Високите нива на катехоламините са само диагностичен критерий, но не се свързват с лоша прогноза на заболяването (74, 85). През 1985 г. в Япония се въвежда национална програма за масов скрининг на катехоламини в урината при деца до 6 месечна възраст за ранно откриване на невробластом. През последните години в Япония се обхващат 90% от децата до 6 месечна възраст. Този масов скрининг включва ранно откриване на невробластом при пациенти до 6 мес. възраст, при които е известно, че при навременно диагностициране прогнозата е добра (71, 94).

III. СОЛИДНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ И ТЯХНОТО ЛЕЧЕНИЕ

1. ТУМОР НА WILMS

Честота. Туморът на Wilms (нефробластом, смесен бъбречен тумор, аденомиосарком на бъбрека, ембрион на бъбрека) е най-честият бъбречен тумор и е вторият по честота след невробластома солиден ембрионален тумор в детската възраст (116, 132, 138, 140, 156). Съставлява 5-8% от всички детски неоплазми, 90% от туморите на уро-гениталната система и се среща приблизително 0,8 на 100 000 деца (101, 106, 132). T. F. Rance в 1814 г. прави първото съобщение за този тумор (106, 150), а немският хирург Max Wilms за първи път изследва подробно пациенти (158, 159). Засягат се почти еднакво често момчета и момичета, левостранната локализация е незначително по-честа, а двустранният нефробластом се наблюдава от 3-5% от случаите (116, 132, 156). Ранната детска възраст се засяга най-често - 3/4 от случаите са до 5-годишна възраст, с връх на заболяемостта между 1 до 3 годишна възраст. Може да се наблюдава при новородени и кърмачета и рядко след 8-годишна възраст (102, 103, 110, 142, 154).

Ембриология и хистология. Произхожда от бъбречния паренхим (метанефрогенната мезодерма). Може да се разположи във всяка част на бъбрека и много рядко се наблюдават екстраренални тумори. Деформира пиелокаликсната система и може да инвазира съседни тъкани (бъбречна вена, легенче или уретер). По-рядко заангажира регионалните лимфни възли и метастазира по хематогенен път - до 10-12% от случаите като най-често метастазира в бели дробове - от 8-10% от случаите, черен дроб - в около 1-2% и изключително рядко в кости, ЦНС, костен мозък и др. (108, 109, 121, 126, 130, 147, 148, 152). Микроскопски се характеризира с наличие на много незрели паренхимални клетки, формиращи бластем със или без участъци на епителиална или мезенхимална диференциация (104). Въз основа на редица серийни проучвания на водещи патолози (104, 105, 107, 122, 123) е възприета следната хистологична класификация:

1. Благоприятни хистологични варианти или тумори с нисък риск и висока преживяемост - съставляват около 87-89% от случаите. Включват:

а) Злокачествени тумори, предимно епителиални: кистичен, частично диференциран вариант; нефробластом с фиброаденоподобни структури, нефробластом от високодиференциран епителиален тип, нефробластом напълно некротичен след проведена химиотерапия.

б) Доброкачествени - вроден мезобластен нефром, не метастазира, но може да рецидивира.

2. Неблагоприятни хистологични варианти предимно мезенхимни и тумори с висок риск и по-ниска преживяемост - съставляват около 11-13%; рецидивират и метастазират в бели дробове, черен дроб, по-често от благоприятните варианти: нефробластом с дифузна или огнищна анаплазия, светлоклетъчен сарком - единствен метастазира в кости, рабдоиден сарком - може да метастазира интракраниално или се наблюдава в съчетание с вторични малкоклетъчни мозъчни тумори (108).

Въз основа на последни обобщени проучвания на патолози и педиатри-онколози в областта на тумора на Wilms в 1994 г. в Стокхолм се взе решение и се правят следните допълнения към класификацията, като се включват още две групи (124):

3. Стандартно-рисков или нефробластом с интермедиерен риск, отделящ се от групата на благоприятните варианти: смесен вариант или неанапластичен нефробластом с различните му варианти; нефробластом с частична некроза (<10%), след предоперативна химиотерапия.

4. Други бъбречни тумори: светлоклетъчен карцином на бъбрека (хипернефром, тумор на Grawitz); невробластом, PNET; лимфом; ангиомиолипом; аденом и други първични неоплазми на бъбрека; метастази от тумори с друга небъбречна първична локализация.

В тази нова предложена класификация се изказва становището, че мезобластния нефром като доброкачествен тумор, светлоклетъчния саркоматозен и рабдоидния варианти да се отделят от групата тумори на Wilms и да се класифицират към група 4. При молекулярно-генетични изследвания се доказва, че светлоклетъчния сарком на бъбрека не е идентичен с тумора на Wilms и това е доста сериозен аргумент за отделянето му от групата на нефробластома (129).

Лечение. Исторически данни.

Последните три десетилетия са период на големи успехи в лечението на тумора на Wilms (114, 115, 116, 131). Докато в началото на века е било възможно само 10% от децата с тумор на Wilms да преживеят (143, 149, 157), през 1980 г. вече 90% от пациентите с този тумор имат шанс да живеят (114, 115, 117, 118). С подобряване на оперативната и анестезиологична техника, както и на следоперативната реанимация през четиридесетте години на този век преживяемостта се повишава на 25% (141, 143, 157). С откриването на лъчечувствителността на тумора и с въвеждане на следоперативната лъчетерапия и спадане на оперативната смъртност до 3% през петдесетте години преживяемостта се повишава на 40% (120, 133).

Средата на петдесетте години на века е времето на търсене на ефективно лечение с цитостатици. В 1956 г. S. Farber и сътр. съобщават за първи път за приложението на актиномицин Д в лечението на нефробластома. Установено е, че при пациенти с метастази се постига подобрене (127). За по-добрия потенциран ефект върху туморните клетки от съвместното приложение на лъчетерапия с актиномицин Д при експериментални животни се съобщава за първи път от G. J. D. Angio и сътр. в 1959 г. (112, 120). В 1963 г. W. W. Sutow и сътр. установяват добър ефект у 60% от пациенти с тумор на Wilms и метастази от приложението на винкристин (155). В 1966 г. S. Farber съобщава, че 69% от децата с тумор на Wilms без видими метастази при поставяне на диагнозата преживяват 2 години, когато са лекувани с актиномицин Д (127). В 1973 г. L. Margolis и сътр. (146) съпоставят резултатите на деца лекувани с операция, лъчелечение с тези на деца, лекувани с операция, лъчелечение и актиномицин Д и установяват, че преживяемост от две години е постигната в първата група в 40%, а при втората група в 80%. С изработването на подходящи добре понасящи се от децата схеми и получената с 40% по-добра преживяемост при деца лекувани с цитостатици, утвърждават решително, че педиатърът-химиотерапевт е задължителния трети интегрален член в терапевтичния екип (119, 145). Следващият втори важен етап е образуването на кооперирани проучващи екипи в една или повече страни. Тези обединени наблюдения върху голям брой болни от различни националности създава големи възможности за обобщаване на

статистически значими резултати за определен период от време и отчитане на предимствата на дадена схема, както и възможностите ѝ за усъвършенстване (114, 116). В 1969 г. е сформирана американската национална група за проучване тумора на Wilms (NWTS), а в 1971 г. международното общество по детска онкология (SIOP) (112, 143, 145, 149).

Първата задача на американската група за лечение на тумора на Wilms е да се проучи кой цитостатик - актиномицин Д, винкристин или комбинацията от двата цитостатика постига най-добър ефект при лечението на тумора (115, 119, 149).

През 1976 г. от резултатите се установява, че деца, които са оперирани, олъчени и лекувани само с винкристин или само с актиномицин Д имат две годишна преживяемост в 57% и 56%, докато при деца лекувани с операция, лъчетерапия и комбинирана химиотерапия с актиномицин Д и винкристин е постигната две годишна преживяемост в 81% (118).

Резултатите при I клиничен стадий при олъчени и неолъчени деца са еднакви. Установено е, че няма статистически големи различия при пациенти олъчени с 20GY и над 40GY от II и III клиничен стадий (119). През 1980 г. същите автори правят нови съобщения върху 230 пациенти за резултатите от второто проучване на американската национална група за лечение (115). От това проучване освен клиничният стадий като фактор, влияещ на прогнозата, се определя значимостта на хистологичния вариант. Използвана е класификацията направена от J. V. Backwith и N. F. Palmer, която разделя хистологичните варианти при тумора на Wilms на „благоприятни“ и „неблагоприятни“ (104). Двугодишна преживяемост при деца с „благоприятна хистология“ е наблюдавана в 89% и при деца с „неблагоприятна хистология“ в 39% (115).

По-късно към схемата за лечение е прибавен противотуморният антибиотик от антрациклиновия ред адриамицин (адрибластин, фарморубицин). При някои случаи от III клиничен стадий, от IV клиничен стадий и при неблагоприятна морфология курсовете са продължавали 15 месеца след операцията. При първи клиничен стадий лъчетерапия не е провеждана, а при II и III кл. стадий са реализирани не повече от 20GY (115). В проучването на NWTS-3 задачата е да се открият възможности за оптимално редуциране на терапията като се постигне същия терапевтичен ефект както при благоприятните случаи (113, 119). В проучването на NWTS-3 е поставена задача да се открият възможности за удължаване на преживяемостта при случаите с напреднали клинични стадии и неблагоприятна хистология с изработване на оптимална химиотерапевтична схема (113, 119). При пациенти с анапластични тумори в I клиничен стадий са постигнати същите добри резултати, както и при пациенти от I клиничен стадий с благоприятна хистология само от приложението на актиномицин Д и винкристин без лъчетерапия (108, 117).

Проучванията на SIOP са аналогични, както и при NWTS. Според проучвания на SIOP-5 числото на пациенти в III клиничен стадий могат значително да бъдат редуцирани с предоперативна химиотерапия. J. Lemerle и сътр. съобщават, че в сравнение със SIOP-4, при което оперативното лечение е правено без химиотерапия, са наблюдавани в I клиничен стадий само 20% от случаите, а при SIOP-5, където е провеждана предоперативна химиотерапия този процент за първи стадий се повишава на 40% (113, 114, 136, 144, 145). Това проучване на SIOP-5 демонстрира, че предоперативната химиотерапия води до значително намаляване на размерите на тумора, прави хирургичната интервенция много по-лесна и не дава възможност туморът да руптурира. С увеличение на пациентите от първи клиничен стадий се създадоха възможности повече от 35% от пациентите да не се олъчват и с това се избягват късните лъчеви усложнения (136, 139, 144, 145).

За в бъдеще проучванията в лечението на тумора на Wilms ще продължат в насока възможности за щадяща хирургия - парциална резекция само на обхванатата от туморния процес част от бъбрека, редуциране на лъчетерапевтичните дози и на химиотерапията с цел

намаляване на късните странични действия, като всичко следва да се огледа комплексно с оглед да не се влошава преживяемостта (116, 131, 151).

2. НЕВРОБЛАСТОМ

Честота. Невробластомът (невроцитом, ембрионален симптом, симпатикогониом, симпатикобластом, ганглиосимпатикобластом, ганглионевробластом) е най-честият солиден ембрионален тумор в детската възраст, произхождащ от симпатиковата нервна система и медуларната част на надбъбречната жлеза (166, 171, 223, 227, 235, 247). Съставлява 8-10% от всички детски неоплазми (приблизително 1 на 100 000 деца) (184, 223, 245). В 1864 г. R. Virchow за първи път описва тумора, наричайки го глиом (229, 244, 245). В 1891 г. F. Marchand отбелязва сходството на тумора с развиващите се симпатикови ганглии (217, 145), а в 1910 г. J. H. Wright съобщава, че клетъчният строеж на тумора наподобява строежа на ембрионалната адренална медула (245, 249). H. E. Robertson отбелязва, че при всяка серия от тези тумори може да се открият различни степени на хистологична зрялост - от напълно незрели анапластични форми до доброкачествени тумори с високодиференцирани клетъчни елементи (229, 245). Почти еднакво често се засягат двата пола (170, 250). От 25% до 35% от случаите се наблюдава до 1 годишна възраст, от 40% до 55% до 2 годишна възраст, до 75% - до 4 годишна възраст и само в 3% над 10 годишна възраст (223, 245, 247). Могат да заболяят новородени и кърмачета - вроден невробластом. Много рядко се наблюдава при пациенти над 14 годишна възраст (235). Най-честа локализация е абдоминалната - 70-75% от случаите. При половината от тези случаи туморът произхожда от адреналната медула и при другата половина от ретроперитонеалните параганглии, висцералните ганглии и абдоминалните симпатикови вериги (166, 236, 245, 247). На останалите локализации се падат 25-30% (медиастинална 12-15%, шийна 4-5%, гръбначно-мозъчни ганглии 5-8% и олфакторен апарат - 1%) (166, 178, 223, 245).

Могат да се наблюдават и множество първични тумори (освен засягане на двете надбъбречни жлези, ретроперитонеални, вътрегръдни тумори и др.) (2, 166, 247). При аутопсия на фетуси и кърмачета починали от други заболявания се установява 40 пъти по-голяма честота на невробластома *in situ* в сравнение с клинично диагностицираните случаи 1:200 до 1:400 новородени (169, 227). Това потвърждава, че туморът възниква в много по-голяма честота, че произходът му е интраутеринен, както и неговите биологични свойства за съзряване и самоизлекуване. Това има значение за по-добрата прогноза при малки деца, особено под 1 годишна възраст. Тази спонтанна регресия се наблюдава в около 1-2% от всички случаи, а при деца до 1 годишна възраст феномена на спонтанно съзряване може да се наблюдава до 10% (132, 162, 179, 193). Подобно на нефробластома също може да се съчетае с вродени малформации (132).

Ембриология и хистология. Диференциацията на симпатиковите ганглии започва от 10 седмица на ембрионалното развитие и продължава до юношеството (245, 247). През ембрионалния период симпатикогониите (примитивни симпатикови клетки) мигрират от нервната тръба във вентрално направление и формират спиналните, паравертебралните странично-верижните ганглии и хромафилните параганглии. В този стадий симпатогониите са още плурипотенциални клетки и могат да се диференцират в хромафинни неврофибромни и ганглийни клетки, като при новородените показват различна степен на клетъчна диференциация. До 3 годишна възраст ганглиите регресират и адреналната медула остава единствения параганглион. От симпатиковите бластомни тъкани възникват тумори, в които могат да се открият различни клетъчни типове (169, 171, 223, 247):

1. Феохромоцитом - много рядък в детската възраст.

2. Невробластом (симпатикогониом, симпатикобластом). Недиференциран, анапластичен злокачествен тумор. Състои се от много незрели, малки, кръгли клетки с големи хиперхромни ядра, наподобяващи лимфоцити - симпатогони и от по-зрели, по-големи клетки, с

по-нежен строеж на ядрения хроматин - симпатикобласти. В различните тумори двата вида клетки се представят в различно съотношение. Белег на диференциация на тумора е наличието на розеткоподобни структури от клетки. Туморът трудно се отдиференцира от друго кръглоклетъчно злокачествено новообразование. При електронно-микроскопско изследване на невробластом се установяват характерните цитоплазмени органели - синаптични контакти, микротубули и невросекреторни гранули. Той расте бързо и рано метастазира (223, 227, 247).

3. Ганглионевробластом - злокачествен тумор, обикновено капсулиран, с елементи на клетъчно диференциране. Изграден е както от незрели симпатогонии и симпатобласти, така и от зрели ганглийни клетки. Той е с по-добра прогноза, рядко метастазира (191, 227, 245).

4. Ганглионевром - доброкачествен тумор, изграден от зрели ганглийни клетки.

Метастази. Невробластомът метастазира по хематогенен и лимфен път. Обикновено метастазите при невробластома са множествени, изолирани - единични метастази се наблюдават рядко. Освен хематогенните метастази в костите и костния мозък, често се локализиращат и в черния дроб, кожата, ретробулбарното пространство. Наблюдават се лимфогенни метастази в медиастинални лимфни възли (161, 167, 223, 227, 241, 247). Понякога, при напреднало заболяване с по-дълга еволюция, се наблюдават лимфогенни метастази и в белите дробове. Като изключение могат да се наблюдават метастази в менингите (223, 232, 247). Наблюдавани са и паратестикуларни метастази. В около 5% от случаите с метастатичен невробластом е невъзможно да се открие първичен тумор и диагнозата се поставя на основание на установените метастази - така наречения невробластом с неизвестно първично огнище (166, 242, 247).

Лечение. Исторически данни.

В 1980 г. оценявайки резултатите от лечението на невробластома А. Е. Evans прави преценка, че в сравнение с постигнатите резултати при нефробластома, при невробластома независимо от подобрената диагностика преживяемостта се задържа до 36% (184). С прилаганите интензивни цитостатични схеми, включващи няколко цитостатика, само са удължени ремисиите, но разликата в дълготрайната преживяемост между нефробластома и невробластома е повече от 50% (163, 164, 184). През изминалите 50 години в лечението на невробластома се използват много цитостатици, както самостоятелно, така и в комбинации. В 1946 г. за първи път L. O. Jacobson и сътр. прилагат първият открит цитостатик - алкилиращия агент нитроген мустард (карилизин), като се постига регресия на невробластома и се удължава преживяемостта (209). Правени са опити за лечение с витамин В12 при деца с невробластоми в ранна детска възраст с цел диференцирането на тумора в ганглионевром. В 1961 г. S. B. Kontras и W. A. Newton съобщават за добрия ефект на циклофосфамида при деца с невробластом (214). Три години по-късно W. G. Thurman и сътр. установяват добри резултати в 79% от пациентите с дисиминирано заболяване след приложението на циклофосфамид (243). В последователни проучвания американската югозападна химиотерапевтична група за проучване на рака - SWCCSG доказва, че циклофосфамидът има дефинитивен цитостатичен ефект върху невробластома (184, 188, 221). От 1964 г. този цитостатик става основа на всички химиотерапевтични схеми при лечението на невробластома (243). В 1968 г. O. S. Selagy и сътр. за първи път съобщават за туморна регресия в 50% от случаите с невробластом, получавали винкристин и за добър отговор на винкристиново лечение при дисиминирано заболяване (233). От направените проучвания става известно, че противотуморната активност на винкристиновия сулфат е значително по-ниска от тази на циклофосфамида, но с комбинираното приложение на винкристин и циклофосфамид се постигат по-добри резултати (192, 233, 240). В 1969 г. американската група за проучване на рака у децата (CCSGA) съобщават преживяемост в 32% за всички възрастови групи деца с невробластом със средна преживяемост 12 месеца (240).

Незадоволителните резултати от цитостатичното лечение на невробластома налагат обединените усилия на детските онколози от водещите центрове за борба с детските новообразувания да търсят по-ефективни схеми, включващи винкристин, циклофосфамид, рубидомицин, адриамицин, актиномицин Д, диметил-триазено-имидазол-карбоксаимид (DTIC, биокарбазин), като ремисиите са били удължени, но подобрение на дълготрайната преживяемост не е била отбелязана (164, 173, 188, 194, 197, 199, 216, 231).

През 70-те години с прилагането на комбинираното цитостатично лечение с четири и повече цитостатика се установи, че се постига по-добър контрол върху туморния растеж, че се гарантира по-рядка поява на лекарствена резистентност. Удължени са ремисиите, но далечните резултати за постигане на дълготрайна преживяемост и дефинитивно оздравяване са все още незадоволителни. Големият процент на рецидиви, независимо от постигнатите дълги ремисии налага включването на нови цитостатични средства, които до този момент не са прилагани. В тези случаи са били използвани като нови цитостатични средства епиподофилотоксин (тенипозид, VM-26), етопозид (вепезид, VP-16), цисплатина, ифосфамид (холоксан), блеомицин, високи дози метотрексат с левковорин (168, 175, 182, 198, 220, 221, 226, 236).

В 1978 г. A. R. Albin и сътр. установяват, че високите дози метотрексат и блеомицин при рецидиви на невробластом в IV клиничен стадий нямат задоволителен ефект (168). От 1980 г. американската група за проучване на детския рак (CCSGA) отчитат в 80% постигнати ремисии при приложение на циклофосфамид, имидазол карбоксаимид, винкристин и адриамицин, но дълготрайната преживяемост не се е отличавала от тази при пациенти лекувани в предшествващи периоди (184, 188, 197, 223, 230). През последните 5 години има съобщение за повишаване на 2 и 3 годишната преживяемост при невробластома с 10% с въвеждането на схеми включващи винкристин, циклофосфамид, VM-26 и цисплатина (175, 203, 221, 226, 236). От 1981 г. Европейската група по детска онкология работи по схема OPEC (винкристин, циклофосфамид, VM-26 и цисплатина). През 1985 г. отчитат постигане на две годишна ремисия в 64, 5% от случаите в III и IV клинични стадии (223, 226, 230, 247). В 1994 г. V. Novacovic и сътр. съобщават постигната 5-годишна преживяемост при отделните типове детски неоплазми в САЩ за периода 1973-1987 г., като при невробластома са достигнати 49% (32). Правени са опити за лечение с ретинолова киселина, с иридокан, както и с високи дози рекомбинантен интерлевкин 2 след автоложна костно-мозъчна трансплантация при дисиминирани рецидивирани и рефрактерни невробластоми, но получените резултати са били под 50% за 3 годишна преживяемост (82, 195, 237).

Кооперираните проучвания на много онкологични центрове по отношение на неоперабилните, метастатичните и рецидивиралите невробластоми продължават. Има съобщения за постигане на дълготрайна преживяемост при пациенти в напреднали стадии на невробластом, провеждали химиотерапия до постигане на ремисия, след което са давани високи дози мелфалан и последваща автоложна костно-мозъчна трансплантация. При пациенти, при които пълна ремисия не е постигната след успешната трансплантация се препоръчва да се продължи с химиотерапия (180, 183, 201, 211, 224, 225). A. E. Evans и сътр. сравняват 4 годишната преживяемост при пациенти с напреднал невробластом и отчитат, че при автоложна костно-мозъчна трансплантация преживяват 32%, а при алогенна - само 17% (186).

Успоредно с непрекъснатия стремеж за откриване на най-ефективни цитостатични протоколи, с които ще се постигне дълготрайна преживяемост са подобрени и концепциите на хирургичното и лъчевото лечение. Сега при радикална операция в I и II клинични стадии лъчетерапия не се прилага. При напреднали III и IV клинични стадии се включва предоперативна химиотерапия за редуциране размерите на тумора и метастазите (199, 215, 237, 238). Само при резистентни на конвенционална химиотерапия тумори, предоперативно може да

се проведе и лъчелечение (176, 220). Предимствата на предоперативната химиотерапия пред предоперативното лъчелечение са следните:

1. Неопластичният процес при деца в III и IV клиничен стадий е напреднал и предоперативната химиотерапия ефективно действа не само върху първичния тумор, но и върху метастазите (175, 199, 215, 236).

2. След лъчетерапия, когато са дадени по-големи лъчеви дози, могат да настъпят локални промени в олъчените тъкани, които са по-късливи, повече кървят по време на оперативната интервенция, може да има сраствания, които да създават затруднения при отделянето на тумора (167, 176, 199, 237).

Невробластомът е лъчечувствителен тумор. Показанията за лъчелечение се преценяват главно според клиничния стадий, обема на оперативната интервенция и възрастта на детето.

От 1985 г. за първи път при остатъчен тумор и при рецидиви на невробластом е прилагана селективна радионуклеидна терапия с метайодбензилгуанидин, белязан със ^{131}I (^{131}I -MIBG) (246). Прилагат се при малки резидуални тумори, костни метастази, рецидив на заболяването, с много добър ефект - болките по костите са изчезнали и туморната формация не се е визуализирала и е постигната 3 годишна ремисия в 65% от случаите (181, 106, 219). Оптимизъм внасят перспективите за лечение с високи дози цитостатици и костно-мозъчна трансплантация, а технически и икономически по-достъпната реинфузия на периферни стволови клетки дава възможност тава да се прави и у нас при деца с този тумор.

3. РАБДОМИОСАРКОМ

Честота. Рабдомиосаркомът е най-честият злокачествен тумор на меките тъкани, произхожда от примитивните мезенхимални клетки (ембрионалния мезенхим) или от мезодермалната тъкан, която формира напречно набраздената скелетна мускулатура (251, 254, 283, 307, 309). Надхвърля повече от половината случаи от злокачествените тумори на меките тъкани. През последните 10 години се отбелязва зачестяване и той вече съставлява около 4-5% от всички злокачествени тумори у децата (252, 254, 267, 273, 309). Повече от 70% от случаите се наблюдават до 10 годишна възраст, с връх на заболяването между 2 до 5 годишна възраст, но се среща и при 21 годишни пациенти (252, 267, 273, 283, 297, 307). Момчетата се засягат малко по-често от момичетата в съотношение 1,4 - 1,7 : 1 (254, 276). Може да възникне във всяка анатомична област, като характерни са следните локализации (267, 280, 283, 296, 297, 309):

1. Глава и шия - 40% в т.ч. параменингеална - 20% (средно ухо, назоепифаринкс, база на череп); орбита - 10%; други части - 10%.

2. Урогенитален тракт - 20% в т.ч. пикочен мехур, простата - 12%; вагина, матка - 2%; паратестикуларно - 6%.

3. Крайници - 20%

4. Туловище - 20%

5. Други локализации - 10% в т.ч. ретроперитонеум - 5%; гастроинтестинален тракт - 2%; перинеум - 1,5%; диафрагма - 1,5%.

При рабдомиосаркома се предполага генетична предиспозиция. Наблюдава се по-голяма честота на карциноми на гърдата при майките на тези деца в по-млада възраст и на други органи при родственици - синдром на Li-Fraumeni (274, 308). Съчетава се понякога с вродени аномалии (заешка или вълча уста, дефекти на пикочния мехур, крипторхизъм, ингвинална херния, белодробни кисти и др.), неврофиброматоза (260, 263, 267, 268, 269, 270).

За първи път съобщение за рабдомиосаркома като самостоятелен тумор е направено в 1854 г. от С. О. Weber (259, 311). В 1937 г. А. J. Rakov прави първото хистологично описание на този тумор, произхождащ от скелетната мускулатура (259, 293). През 1958 г. се предлага от R. C. Horn и H. T. Enterline първата хистологична класификация на рабдомиосаркома (259, 271), а

в 1983 г. Т. М. Ensinger и S. W. Weiss изработват систематизирана хистологична класификация на всички злокачествени тумори на меките тъкани, която се възприета и до сега (259).

Хистология. Известни са следните хистологични варианти (254, 259, 267, 297, 298):

1. Ювенилни ембрионални рабдомиосаркоми - 70%, срещат се обикновено до 5 годишна възраст; плътни (лошо диференцирани и добре диференцирани) - около 65%; рехави, ботроидни - около 5-6%, с най-честа локализация в кухинни органи - пикочен мехур, влагалище, назоепифаринкс.

2. Адултни рабдомиосаркоми: алвеоларен - около 20%, най-честа локализация в крайници и дълбока мускулатура на туловището; плеоморфен, полиморфен - около 1-2%.

3. Други разновидности - около 10%; недиференцирани мезенхимно-клетъчни; смесено-клетъчни; неклассифицируеми; екстраосален сарком на Ewing.

Рабдомиосаркомът нараства бързо и рано метастазира. Около 20% от пациентите са с дисиминирано заболяване при поставяне на диагнозата. Метастазира в бели дробове, лимфни възли, костен мозък, кости, меки тъкани и рядко в черен дроб и мозък (254, 259, 272, 275, 286, 297, 309).

Лечение. Исторически данни.

Ако се прилага само локално лечение на първичния тумор, само 25% от случаите с рабдомиосарком могат да бъдат излекувани (297, 300, 309).

До 1960 г. са правени само единични опити за палиативно прилагане на цитостатик при напреднало заболяване. За първи път С. Т. Тап и сътр. в 1960 г. прилагат актиномицин Д в лечението на деца с рабдомиосарком (306). В 1963 г. J. Steinberg и сътр. съобщават за добър ефект от лечението с циклофосфамид (299). В 1966 г. W. W. Sutow и сътр. лекуват метастатични мекотъканни саркоми с винкристин, а в 1972 г. W. W. Sutow и сътр. прилагат при подобни случаи дауномицин (304, 305).

За първи път концепцията за „профилактична“ химиотерапия след хирургична интервенция е възприета от D. Pinkel и I. Pickerson при пациент с фациален рабдомиосарком (290). Последните две десетилетия бележат началото на системната комбинирана полихимиотерапия в лечението на рабдомиосаркома. D. H. James и сътр. в 1966 г. за първи път съобщават резултати от комбинираното лечение на метастатичен рабдомиосарком с винкристин и актиномицин Д (272). В 1969 г. С. В. Pratt съобщава за постигнати пълни и частични туморни регресии при 7 деца с рабдомиосарком лекувани с винкристин, актиномицин Д и циклофосфамид (292). Тази комбинация е утилизирана от W. W. Sutow и е известна в детската онкологична практика като схема VAC. Този автор наблюдава 24 деца с напреднало заболяване, от които при 18 постига по-продължителна преживяемост в сравнение с пациенти, които не са лекувани с химиотерапия (303). Други цитостатици като метотрексат, адриамицин, DTIC, ифосфамид, блеомицин, митомицин С, цисплатина, BCNU и вепезид също са показали антитуморна активност при рабдомиосарком (256, 257, 258, 264, 265, 266, 273).

През последните 15 години има редица съобщения от различни групи по детска онкология за постигнати добри лечебни резултати от лечението на рабдомиосаркома с протоколи, включващи интензивно лечение от няколко цитостатика. Най-богат опит и събран материал има американската интер група за проучване на рабдомиосаркома IRS (255, 256, 258, 269, 279, 280, 281, 282, 294).

От проучването на IRS-1 се съобщава 3 годишна преживяемост при пациенти в I клиничен стадий - 83%, II клиничен стадий - 66%, III кл. стадий - 57%, IV клиничен стадий - 29%. Основни лекарствени средства използвани в тези проучвания са 3-4 цитостатика (винкристин, актиномицин Д, циклофосфамид + адриамицин - VAC или VACA). При 25% от пациентите лекувани предоперативно с VAC е постигната пълна ремисия след 2 курса или след 6-тата седмица (280). В 1989 г. Н. Maurer и сътр. съобщават данните от резултатите на IRS-III

при 935 пациента лекувани за периода 1984-1988 г. Използвани са 3-7 лекарствени средства (винкристин, актиномицин Д, циклофосфамид + адриамицин, цисплатина, VP-16 и DTIC) в продължение на 1-2 години, като лечението е било в зависимост от клиничния стадий. Лъчелечение е провеждано при всички случаи с изключение на I клиничен стадий (281). В сравнение с IRS-I (60%) и IRS-II (67%) при IRS-III е постигната най-висока 3 годишна преживяемост (73%) $p < 0,05$ (279, 281). Съществено подобрене е постигнато при пациенти от III клиничен стадий. При тях три годишната преживяемост е повишена от 57% и 69% на 80%, благодарение на по-интензивната и по-агресивна химиотерапия при IRS-III в сравнение с IRS-II и IRS-I (279, 280, 281, 294).

Добри резултати се съобщават и от проучванията на SIOP (Европейско интернационално общество по детска онкология) (257, 261, 262, 287, 288, 289, 301, 302). J. Otten съобщава 40% три годишна преживяемост при 63 пациенти от III клиничен стадий лекувани по протокол VAC или VACA за периода 1975-1981 г. (288). В 1987 г. J. Otten и сътр. съобщават резултатите на SIOP при 141 деца с рабдомиосарком, лекувани по протокол IVA (ифосфамид, винкристин, актиномицин Д). При случаите на незначително повлияване са включвани и цитостатиците адриамицин и цисплатина. Една годишна преживяемост е постигната в 83%, а три годишна - в 59% (289). Немското общество по детска онкология (GWS-81) обхващащо резултатите на 40 онкологични центъра съобщава сходни резултати при 300 пациенти с рабдомиосарком лекувани по протокол AIVA (актиномицин Д, ифосфамид, винкристин, адриамицин). При повече от 50% от пациентите в III клиничен стадий е постигната над 2 годишна преживяемост за периода 1981-1985 г. (307). Последните съобщения на европейските групи за проучване на рабдомиосаркома са сходни с тези на IRS-III (261, 284, 287).

Постигнатата три годишна преживяемост според отделни автори при рабдомиосаркома е 65-70% и за в бъдеще работата на педиатрите-онколози ще бъде насочена към повишаване на преживяемостта при пациенти с големи резидуални тумори и с метастази (32, 255, 262, 287, 301, 309). Световният опит с високи дози цитостатици и автоложна костно-мозъчна трансплантация не е голям, но този терапевтичен проблем ще продължи да се разработва и в бъдеще (291).

4. САРКОМ НА EWING

Честота. Саркомът на EWING е злокачествен костен тумор, изграден от малки еднообразни клетки с кръгли ядра и е един от малките кръгло синьо-клетъчни саркоми (невробластом, рабдомиосарком, сарком на Ewing, не Хочкинов лимфом). Не винаги се локализира в костите (осален и екстраосален). За тази хетерогенна група тумори се предполага, че произхожда от невроектадермални или от примитивни недиференцирани мезенхимални клетки, локализирани в костно-мозъчната кухина (312, 338, 356). Първото описание на тумора е направено от A. Luke в 1866 г. (335, 357). За периода 1921-1939 година J. Ewing публикува няколко съобщения за този тумор като отделен костен тумор, наричайки го „дифузна ендотелиома” или „ендотелиална миелома” (325, 357). След остеогенния сарком той е най-честия първичен костен тумор и съставлява около 30% от тях (312, 331). Характерен е за бялата раса, като при жълтата и черната раса се среща много по-рядко (326, 328, 332). Наблюдава се до 1,0 на 1 милион детско население и в структурата на детските злокачествени новообразувания не надхвърля 2% (319, 338). Най-често заболяват деца на възраст между 10-15 години, като възрастта под 5 и над 30 се засяга много рядко (331, 332). По данни на големите онкологични центрове по-често боледуват момчетата, отколкото момичетата (328, 331). Най-често се засягат костите на таза, фемура, тибията, ребрата, скапулата, прешлените, хумеруса, фибулата (312,

331, 334). За разлика от остеогенния сарком при саркома на Ewing по-често се засягат средата или края на диафизите на дългите кости (312, 319, 331).

Най-често метастазира по хематогенен път в белите дробове (от 30-50% от случаите), другите кости (от 25-40%) и костен мозък (332, 337, 338, 341). Лимфогенните метастази се наблюдават под 10% (314, 336). Метастази в ЦНС се наблюдават много рядко, обикновено при напреднало заболяване. Метастази в ретроперитонеалните органи (лимфни възли, черен дроб) и гръбначен мозък се срещат по изключение и възникват в съседство при близкостоящ първичен тумор, най-често с тазов произход (312, 326, 328, 331, 336).

Лечение. Исторически данни.

Преди ерата на комбинираната адювантна химиотерапия лечебните резултати при саркома на Ewing са били много лоши. До 1970 г. само 5-10% от пациентите са преживявали (313, 319, 321, 331, 345).

През последните две десетилетия опитът на много онкологични центрове показва, че саркома на Ewing е чувствителен на следните химиотерапевтични средства - винкристин, актиномицин Д, циклофосфамид, адриамицин, кариолизин, хлорамбуцил, ифосфамид, цисплатина, BCNU (320, 329, 342, 343, 349, 350, 351, 358).

Съвременното лечение на пациенти със сарком на Ewing включва оперативно отстраняване на първичния тумор, висока доза лъчетерапия и комбинирана химиотерапия за контрол на микрометастазите (предимно белодробни) (315, 318, 331, 344, 346, 347, 348, 352). Поради наличието на микрометастази при поставяне на диагнозата (до 50% от случаите) и голямата лъчечувствителност не се препоръчва да се прави при всички пациенти ампутация на засегнатия крайник от тумора (315, 322, 337, 352). Американската група за проучване на саркома на Ewing (AESS) съобщават в няколко последователни изследвания предимството от лечението на пациенти със сарком на Ewing с 4 цитостатика - протокол VACA (винкристин, актиномицин Д, циклофосфамид, адриамицин и лъчетерапия) (317, 324, 339, 346, 347, 348). Авторите установяват много по-добър лечебен ефект от прилагането на VACA в сравнение с прилагането на 3 цитостатика VAC (винкристин, актиномицин Д и циклофосфамид). Ефективният локален контрол е повишен от 86% на 96% и три годишната преживяемост се е повишила от 55% на 68% при деца без метастази при поставяне на диагнозата (339, 343, 346, 347). В 1994 г. В. Novacovic съобщава за постигната 54% обща 5 годишна преживяемост, за всички детски онкологични центрове в САЩ, при деца със саркома на Ewing (32). Успоредно с американската AESS много добри резултати са постигнати и от обединеното общество за проучване на саркома на Ewing (CESS), на немската група по детска онкология (GPO). Авторите съобщават 3 годишна преживяемост в 77%. При пациенти с висок риск циклофосфамидът е бил заменен с ифосфамид (VAIA). Три годишната преживяемост при високорискови пациенти с този протокол е повишена от 43% на 63% (330, 331, 332, 333, 353). Френската група по детска онкология (SFOP) съобщава своя опит от лечението на деца със сарком на Ewing с VACA и VAIA. Отчита се постигнатата три годишна преживяемост. При пациенти лекувани по протокол VACA тя е 52%, а при пациенти лекувани по протокол VAIA тя е 54%. Авторите не са разделяли пациентите на пациенти със стандартен риск и на пациенти с висок риск. При пациенти лекувани с VAIA авторите наблюдават по-често сърдечни усложнения от комбинацията на адриамицин с ифосфамид (340, 341, 358).

Автоложната костно-мозъчна трансплантация след даване на високи цитостатични дози, повиши шансът за по-добра прогноза при деца с метастази и рецидиви (316, 323, 327).

5. ТУМОРИ

ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ

ГЕРМИНАТИВНО-КЛЕТЪЧНИ

Честота. Злокачествените герминативно-клетъчни тумори при децата могат да възникнат от репродуктивните органи (яйчници и тестиси) или от герминативни клетки, останали в ектопични области през ембрионалното развитие (сакрококцигеална, ретроперитонеална, медиастинална, централна нервна система) и много рядко във вагина, пикочен мехур, назофаринкс или черен дроб (359, 362, 364, 366, 397). Когато настъпи злокачествено израждане на герминативни клетки се наблюдават следните злокачествени герминативно-клетъчни тумори (364, 373, 375, 379, 397):

1. Герминоми (дисгермином на яйчника, семином на тестиса и гонадобластоми);
2. Малигнени тумори от ембрионални структури (малигнени тератоми, ембрионален карцином, тератокарцином);
3. Малигнени екстраембрионални тумори: трофобластен (хорион-карцином), тумори на жълтъчния мехур (ендодермален синусов тумор или тумор на Teillum, орхидобластом, инфантилен аденокарцином);
4. Смесени злокачествени герминативно-клетъчни тумори.

Туморите на половите жлези заедно със злокачествените герминативно-клетъчни тумори имащи и други локализации и с туморите, възникнали от клетки с не герминативен произход, но специализирали се във функцията на половите органи гранулозо-клетъчни и Leyding-ови клетъчни тумори съставляват 2,5% до 3% от всички злокачествени новообразувания у децата (49, 362).

Бенигнените тератоми се наблюдават при раждането в 75-80%, но при тях съществува опасност за малигнено израждане в около 30%. Това се наблюдава от 2 до 4 пъти по-често при момичета (362, 375, 397, 408). Наблюдава се по-голяма честота на злокачествени тестикуларни тумори при задържане в десцензуса или при ектопичен тестис (359, 364, 370, 391, 410). Туморите на жълтъчния мехур и злокачествените тератоми се наблюдават най-често от 1 до 5 годишна възраст, а герминомите и смесените злокачествени герминативно-клетъчни тумори се наблюдават при по-големите деца (364, 377, 386, 389, 391). Злокачествените герминативно-клетъчни тумори на половите жлези засягат много по-често тестисите, докато в яйчниците се локализируют рядко (362, 373, 377, 386, 394). От тестикуларните тумори, които са най-чести, около 80% са тумори на жълтъчния мехур и 20% са малигнени тератоми. Семиномите от чист клетъчен тип, както и малигнените трофобластни тератоми са изключително редки (370, 376, 379). От туморите възникнали в ектопични области най-чести са сакрококцигеалните (359, 397, 408, 411).

Среща се по-голяма честота на злокачествените герминативно-клетъчни тумори у деца на майки имали някакъв дискомфорт по време на бременността или с мъртво раждане и с раждания на аненцефали при други бременности. Установяват се по-често аномалии на урогениталната и скелетната системи при деца с тези тумори в сравнение със здравата популация. Наблюдавани са вродени аномалии у деца на родители, преживели лечение за злокачествени герминативно-клетъчни тумори (359, 362, 364, 389, 377, 391, 400).

Злокачествените герминативно-клетъчни тумори най-често метастазират в бели дробове, като тестикуларните, овариалните и сакрококцигеалните тумори метастазират в ингвинални и ретроперитонеални лимфни възли. Метастази в черен дроб, кости и ЦНС се наблюдават по-рядко. При злокачествените герминативно-клетъчни тумори с първична локализация в ЦНС могат да се наблюдават субарахноидални и цереброспинални метастази (359, 364, 365, 396, 397, 408). При поставяне на диагнозата обикновено се регистрират метастази в 20% от случаите (361, 364). Диагнозата може да се потвърди със специфичните туморни маркери. □-фетопротеина е повишен в 70% от случаите, □-човешкия хорионгонадотропин се повишава много по-рядко, а СЕА обикновено е в нормални граници (58, 80, 83, 86, 99, 375, 397).

Лечение. Исторически данни.

Преди 1960 г. не е била известна ефективна терапия за злокачествените герминативно-клетъчни тумори и само някои от случаите, при които е било възможно радикално оперативно лечение са преживявали. В 1960 г. М. С. Li и сътр. за първи път прилагат при дисиминирани тестикуларни тумори комбинация от метотрексат, хлорамбуцил и актиномицин Д, като постигат в 20% пълна ремисия (388). След 1970 г. последват няколко съобщения за ефективно поединично приложение на някои цитостатици в лечението на дисиминирани тестикуларни тумори - винбластин, блеомицин, цисплатина, актиномицин Д (367, 381, 401, 403). В 1973 г. О. Silway и сътр. постигат пълни ремисии в 22% при злокачествени герминативно-клетъчни тумори с протокол VAB 1 (винкристин, актиномицин Д, блеомицин) (403). В 1975 г. М. L. Samuels и сътр. постигат пълни ремисии в 53% при деца с тестикуларни тумори в III клиничен стадий с прилагане на винбластин и продължителна инфузия на блеомицин (402). В 1977 г. L. H. Einhorn и J. P. Dupoix съобщават в 70% пълна ремисия при дисиминирани тестикуларни тумори с комбинацията винбластин, цисплатина и блеомицин - VPB (372).

Фаталната пулмонална фиброза ограничи приложението на блеомицина при деца. Правени са и други опити за адювантна химиотерапия, включваща винкристин, актиномицин Д и циклофосфамид (VAC), с която е постигнат добър ефект (369). Включването на адриамицин в тази комбинация (VACA) се е оказало също ефективно (360, 406, 411).

До 1975 г. прогнозата при момичета с малигнени герминативно-клетъчни тумори на яйчниците е била лоша, независимо от хирургичната операция, лъчелечението и опитите за подходяща химиотерапия. В 1976 г. N. Wolner и сътр. постигат в 60% дълготрайни ремисии при овариални тумори с VACA (винкристин, актиномицин Д, циклофосфамид и адриамицин) (411). В 1982 г. E. S. Newlands и сътр. установяват, че метотрексата има известен ефект при трофобластните тумори (392). В същата година Американската група за проучване на рака при децата USA CCSG съобщават постигнати ремисии в 75% при момичета с овариални тумори и в 56% при деца с екстрагонадни герминативно-клетъчни тумори на ЦНС, лекувани с винбластин, блеомицин и цисплатина в комбинация с актиномицин Д, адриамицин и циклофосфамид (361). В 1983 г. D. Green и сътр. (САЩ) и M. J. Peckham и сътр. (Англия) заменят винкристин в прилаганите от тях схеми с винбластин и съответно с вепезид (VP-16) (374, 395, 404). Съобщават се добри резултати от лечението с карбоплатина. Заменянето на нефротоксичната цисплатина с много по-малко токсичната карбоплатина дава по-малко токсични усложнения с аналогичен терапевтичен ефект (405).

Немското общество по детска онкология (GPO) в прилагания протокол заменя циклофосфамида с ифосфамид. Цитостатиците, които се прилагат включват винбластин, блеомицин, цисплатина в комбинация с вепезид, ифосфамид и цисплатина (378). В. J. Kennedy и J. L. Torkelson в 1995 г. са включвали към лечението на резистентни на ВЕР напреднали тестикуларни карциноми митрамицин и са постигнали пълна ремисия в 23% (384). През същата година В. Novacovic съобщава за постигната общо 5 годишна преживяемост за всички детски онкологични центрове в САЩ в 93% за гонадните злокачествени герминативно-клетъчни тумори и в 57% за не-гонадните злокачествени герминативно-клетъчни тумори, лекувани комплексно по схема ВЕР (32).

Правени са опити с високи дози цитостатици и автоложна костно-мозъчна трансплантация при резистентни на лечение злокачествени герминативно-клетъчни тумори с метастази като е постигната ремисия над 3 години, но съобщенията са малко с ограничен брой пациенти за статистически обосновано заключение и срокът за наблюдение е кратък (371, 393).

6. ДРУГИ ЕМБРИОНАЛНИ ТУМОРИ

А. Хепатобластом

Честота. Съставлява под 1% от детските неоплазми (543, 544, 547). Засяга ранната възраст като след 5-тата година е казуистика. Момчетата боледуват 2 пъти по-често от момичетата и не е доказана етиологична връзка с прекаран вирусен хепатит. Може да се асоциира със синдрома на Backwith- Wiedemann или с телесна хемихипертрофия до 21% от случаите (544,548,552). Общата хромозомна аномалия при тумора на Wilms и хепатобластома подкрепят предположението за синхронния произход на двата ембрионални тумора, възникнали вследствие на идентичен гестационен онкогенетичен механизъм (555). Произхода преимуществено от десния чернодробен дял, може да се развие като единичен възел, но може да бъде и множествен (542, 544).

Хистологично съдържа освен хепатобластомни клетки, мезенхимни и епителиални елементи. В състава му може да се открие остеоидна тъкан, хемопоеични огнища и съдови езерца. Хистологично се разделя на следните типове (546, 547, 552, 553):

1. Фетален тип, с добре диференцирана епителиална компонента, с малки туморни клетки, наподобяващи клетките на перинаталния черен дроб.
2. Ембрионален тип- с бедна, лошо диференцирана епителна компонента с по-малки базофилни клетки с изразен полиморфизъм.
3. Анапластичен тип- с алвеоларна конфигурация, с клетки, наподобяващи саркомни.

Метастазира в белия дроб, мозък, регионални лимфни възли и други. Диагнозата се потвърждава със специални маркери α FP и β HCGT (544, 547, 551).

Лечение. Исторически данни.

Хепатобластомът е чувствителен на химиотерапия (550). За първата по-голяма серия от 56 деца, лекувани в Япония съобщават Kasai и Watanabe в 1970 г. Пациентите са лекувани с 5-флуорацил и VACA , от които 12 радикално оперирани случаи (21%) са живи (548). Югозападната група по детска откология в САЩ лекува 168 деца оперативно и с цисплатина и адриамицин. През 1989 г. съобщава за 87% две годишна преживяемост при феталния и 50% за анапластичния тип (545). Аналогични са резултатите на немската група (553). SIOP съобщава резултатите от комплексното лечение на хепатобластом (операция, химиотерапия- адриамицин, карбоплатина и цисплатина). При феталния благоприятен хистологичен тип преживяват 90%, а при неблагоприятните типове (ембрионален и анапластичен)- под 50% (541, 549, 551).

За лоши прогностични фактори се определят:

1. наличие на метастази (бели дробове, мозък)
2. екстрахепатална съдова инвазия
3. мултифокално заболяване, инвазиращо двата чернодробни дяла с невъзможност за радикална операция
4. III и IV клиничен стадий
5. ембрионален или недиференциран тип
6. начални високи нива на α FP $\geq 1000\ 000$ ng/ml (541, 549, 551).

Б. Плевропулмонален бластом

Честота. Съставлява под 0,5% от детските тумори. Наблюдава се във всички възрастови периоди от 2 месеца до 15 години, като $\frac{1}{4}$ от съобщените случаи в литературата са деца (556, 557). Най-често засегнатата възраст при децата е предучилищната (564). Момчетата боледуват два пъти по-често от момчетата (559, 568). Заедно с тумора на Wilms, хепатобластома и надбъбречния невробластом, плевропулмоналният бластом се причислява към категорията на детските дизонтогенетични бластомни тумори (557, 569). За първи път през 1945 г. плевропулмоналният бластом е описан като ембрион на белия дроб от Varet и Barnard. Произлиза от соматоплевралната мезодерма- бластема. Изграден е от солидни и кистични

компоненти и хистологично наподобява туморите на Wilms. Има бластемни и мезенхимни елементи, които в съвкупност наподобяват ембрионалния бял дроб. Не се откриват малигнени епителиални структури (557, 558, 565, 569). Локализира се в периферните области на белите дробове, без да има връзка с бронхиалното дърво (560, 566), може да се съчетае и с белодробни кисти (570).

Макроскопски се представя като обемни маси с различна плътност и често наличие на некрози и хеморагии. Според приетата класификация на L. Dehner и J. Watersone (1995 г.) туморът се разделя на три варианта (557):

1. мултикистичен, с гладки очертания
2. интермедиерен със солидни и кистични зони
3. солиден, с неравна повърхност и некротични и хеморагични зони

Плевропулмоналният бластом метастазира най-често в мозъка и костите (557, 564, 569).

Лечебни резултати. Исторически данни.

В 1961 г. Н. Spencer обобщава всички 50 случая, съобщени дотогава в литературата. През 1988 г. С. Manivel и сътр. Съобщават 11 деца с първични белодробни тумори и предлагат за тях термина плевропулмонален бластом. Децата са лекувани комплексно с химиотерапия по схема VACA. 5 случая от серията са живи (564). В 1997г. J. R. Priest наблюдава най-голямата серия от 50 пациенти с този тумор, предимно деца, като 2 годишната преживяемост е 50% (565). Хирургичното лечение с обем от екстирпация до пулмонектомия е зъдължително за осигуряване на шанс за преживяемост. Лобектомията може да е радикална само при тотална туморна екстирпация със достатъчна зона в здраво (564, 566, 568). Някои пациенти са облъчвани, но ефективността на лъчетерапията е съмнителна (562, 563, 567). Химиотерапията е провеждана с винкристин, ендоксан (или холоксан) фармарубицин и актиномицин Д, но преживяемостта на пациентите не е прехвърлила 50% (556, 565, 566, 568, 570). Прогнозата е лоша при далечни метастази, при рецидив след 1 година от операцията, при размери на тумора над 5 см, метастазиране в торакалните лимфни възли и при резистентност към химиотерапията (561, 566, 568). Възрастта и пола са без значение за диагнозата.

7. ЕПИТЕЛИАЛНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ - КАРЦИНОМИ

Повечето злокачествени солидни тумори при децата имат мезодермален, невроектодермален и много по-рядко герминативно-клетъчен или епителиален произход. Характерните за възрастни епителиални злокачествени тумори (карциноми) се наблюдават при деца обикновено след 10 годишна възраст и не надхвърлят 2% от детските неоплазми (413, 415, 419, 437, 446, 447, 448, 449). Могат да се срещат карциноми с различна първична локализация, които метастазират по лимфогенен и хематогенен път. Най-честото разпространение на метастазите са в белите дробове, регионалните лимфни възли, костите, черния дроб и ЦНС (413, 423, 446, 447, 449, 455). Някои от случаите на карциноми в детската възраст са генетично детерминирани (колоректален карцином), други се причиняват от канцерогени на външната среда - прием на лекарства през бременността, излагане на радиация, контакт с пестициди и хербициди, Epstein-Barr и хепатит В вирусни инфекции (415, 416, 431, 438, 442, 445, 446, 447, 448).

Карцином на бъбрека (тумор на Grawitz) (светло-клетъчен карцином, аденокарцином на бъбрека, хипернефром) е за първи път проучен в 1883 г. от немца Р. А. Grawitz, който поради сходството с надбъбречната жлеза го е назвал погрешно хипернефром (426, 446). Съставлява около 3% от всички първични детски бъбречни тумори. При възрастни

съотношението мъже : жени е 2:1, докато при деца това съотношение между половете е почти равнозначно (417, 421, 422, 424, 434, 437, 446, 450).

Лечение. При локализираните тумори радикалната хирургия е достатъчна (447, 449, 450). При напреднало заболяване се препоръчва лъчетерапия с ООД до 40-45 Gy (446, 447, 450). Химиотерапията при тумори у възрастни се счита за безуспешна, но при деца се предполага, че хормонотерапия с депо-провера или химиотерапия с винкристин, циклофосфамид, адриамицин + актиномицин Д може да има известен ефект при напреднало заболяване (421, 447, 449). През последните години има съобщения за лечение на напреднали случаи с човешки рекомбинантен левкоцитен алфа интерферон, или с рекомбинантен интерлевкин 2 и постигане на ремисии в 35% от заболелите (436, 447). Прогнозата е по-добра отколкото при възрастни и при всички случаи с това заболяване общо се постига 5 годишна преживяемост в 50-60% при лекувани пациенти (449).

Карциноми на пикочния мехур, уретрата и бъбречното легенче се наблюдават изключително рядко (417). В канцерогенезата се предполага влиянието на някои химични агенти като например: нитратни съединения влизащи в състава на изкуствените торове (417, 442).

Карциномът на надбъбречната кора е също рядък и се среща под 0,5% от всички детски неоплазми (414, 420, 423, 435, 455). При повечето случаи се наблюдава хормонална активност вследствие секреция на глюкокортикоиди или полови хормони - синдром на Cushing, вирилизация, преждевременен пубертет, по-рядко феминизация (423, 427, 430). Радикалната хирургия е изборното средство, гарантиращо шанс за преживяване. Лъчетерапията и химиотерапията не са доказали своята приложимост (414, 423, 455).

Карцином на назофаринкса (тумор на Regaud-Schminke, епидермоиден карцином, лимфоепителиом), произхожда от назофарингеалния епител и за първи път е описана в 1921 г. от С. Regaud и А. Schminke независимо един от друг (451, 454, 446). При пациенти с назофарингеален карцином могат да се наблюдават повишени титри на антитела към Epstein-Barr антигени, като титрите обикновено корелират с разпространеността на туморния процес и понижаването им е свързано с ефективността от проведеното лечение (445, 447). Този тумор е рядък в детската възраст и се наблюдава по-рядко в бялата раса в сравнение с популациите от черната и жълтата раси (415, 437, 448).

Туморът съставлява около 25 до 35% от всички злокачествени новообразувания в назофаринкса и заедно с рабдомиосаркома се нарежда след неХочкиновия лимфом по честота на засягане на тази област (412, 418, 428, 429, 444). Според класификацията на Световната здравна организация (WHO) се наблюдават следните хистологични варианти (448): плоскоклетъчен; некератинизиращ; и недиференциран. При децата преобладават недиференцираните варианти (444, 448). По-често се засяга мъжкия пол в съотношение мъже : жени 3:1 (412, 449).

Лечение. Назофарингеалната локализация е област, където извършването на хирургична интервенция е невъзможно. Като локално лечение се разчита на облъчването с реализиране на високи канцерицидни лъчеви дози. Необходими са ООД над 50 до 70 Gy (446, 447, 449, 459). Добър ефект се постига и с химиотерапия, която може да включи адриамицин, циклофосфамид, винкристин, метотрексат, блеомицин, цисплатина, 5-флуороурацил (446, 449, 459). Постига се до 50% 5 годишна преживяемост, като при пациенти с диагностицирано локално ограничено заболяване преживяемостта достига 75%, докато при разпространено заболяване не надхвърля 25% (445, 447, 459).

В детската възраст случаите на **карциноми на слюнчената жлеза, езофага, стомаха, тънките черва, апендикса, панкреаса** са казуистика (413, 415, 419, 432, 433, 443, 446, 447, 452, 453, 456).

Колоректален карцином. Наблюдава се по-често в населението на по-развитите страни в сравнение с популацията в Африка и Азия. Обяснява се с консумацията на храни по-бедни на целулоза. Някои от случаите са генетично детерминирани (фамилна чревна полипоза - дегенерация в неопластично направление и колоректалния неполипозен карцином - синдром на Linch I и II), допуска се и ролята на хербициди и пестициди в канцерогенезата на заболяването, както и продължително протичане на улцерозен колит (40, 415, 416, 419, 441, 448). Специфичен туморен маркер е канцероембрионалният антиген в серума (89, 425, 443, 447).

Лечение. Прогнозата е по-лоша, отколкото при възрастни (425). Основно се разчита на радикалната хирургия - резекция на засегнатия чревен участък и отстраняване на суспектните за метастази мезентериални и ретроперитонеални лимфни възли. Успехът от приложеното лъчелечение и химиотерапия не е много окуражаващ. Прилага се 5-флуороурацил + левковорин, в някои случаи митомидин С или CCNU. Някои автори са прилагали рекомбинантен интерлевкин 2 (425, 446, 447, 449).

Карцином на черния дроб. Рядък в детската възраст, среща се след пубертетна възраст като в 20% до 35% от пациентите се е наблюдавала асоциация с чернодробна цироза. В канцерогенезата на заболяването значение има хепатит В-вирусни инфекции, както и приемането на анаболни стероиди (29, 415, 431, 438, 446). Прогнозата на заболяването е лоша. Локализацията на заболяването е неблагоприятна за хирургично лечение, особено в случаите, когато черния дроб е поразен от множество първични огнища. По-големи възможности за оперативно лечение имат случаите със солитарен тумор, локализиран в левия чернодробен дял. Туморът не е чувствителен на лъчелечение и на цитостатици (431, 438).

Карцином на яйчника. Докато при момчета преобладават ембрионалните тумори на тестисите, които се наблюдават най-често до 2 годишна възраст, при момичета се срещат дисгерминоми и по-рядко карциноми на яйчниците в пубертетния период. Карциномът на яйчника е характерен за жени над 30-40 годишна възраст, но макар и рядко се наблюдава и у момичета след пубертета. При момичета има тенденция да бъде по-добре диференциран, отколкото при жени (413, 448, 457, 460).

Лечение. В ранните стадии се препоръчва едностранна, а при напредналите - двустранна салпингоофоректомия. Лъчетерапия се препоръчва при всички стадии на опериран тумор с изключение на I стадий. Като химиотерапевтични средства се прилагат цисплатина, адриамицин, ендоксан, 5-флуороурацил, метотрексат в комбинация от 2 или 4 цитостатика, като ремисии са постигнати от 50-75% (447, 449, 457, 460).

Карцином на щитовидната жлеза. Тези тумори са необичайни за детската възраст и се срещат три пъти по-често при момичета, отколкото при момчета (455). Йонизиращата радиация в областта на шията има доказан канцерогенен ефект във възникването на карциноми на щитовидната жлеза (36, 423). Предимно се срещат диференцираните форми (най-чести са папиларните - около 72%, следвани от фоликуларните - 19% и много редки са медуларните карциноми). Недиференцираните анапластични форми са редки (439, 440, 455).

Тестовите за тироидна функция обикновено потвърждават еотиреоидизъм. Нивата на серумния тироксин (Т4) или на тириотропния хормон са рядко повишени с незначителни стойности (423). Медуларните карциноми са хормоносекретиращи и при тях се наблюдават повишени нива на калцитонин и на някои биоактивни субстанции (карцио-ембрионален антиген, простагландини, серотонин, хистамин, соматостатин, АСТН, гастрин-освобождаващ пептид (455, 458). От 30-50% могат да бъдат наследствени (423).

Хирургично лечение е задължително. Тоталната тироидектомия не се препоръчва с изключение на видимо двустранно засягане на жлезата и при медуларни карциноми. Налага се радикално отстраняване на метастатично поразените шийни лимфни възли (423, 455). Радиоактивен йод се включва при наличие на белодробни и костни метастази, но след

приложението му може да се наблюдава белодробна фиброза (458). В 1955 г. D. M. Green и сътр. съобщават, че са наблюдавали в 50% от пациентите с рак на щитовидната жлеза, лекувани с радиоактивен йод след 25 години рак на млечната жлеза (23). Лъчелечението и химиотерапията не намират приложение в лечението на рака на щитовидната жлеза. След операцията се налага субституиращо лечение с тиреоидни хормони (трийодтиронин, тироксин) (439, 440, 458). Прогнозата при оперирани диференцирани карциноми е много добра. Пет годишна преживяемост се съобщава в 95% (423, 439, 458).

През последните две десетилетия се отбелязва завишаване на честотата на епителиалните злокачествени тумори в детската възраст, което предполага, че излагането към канцерогени на външната среда е завишено (415, 419, 422, 437, 438, 439, 442, 445, 448, 459, 508, 514).

ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ СОЛИДНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ТУМОРИ

При лечението на солидните тумори в детската възраст химиотерапията се наложи в задължителна комбинация с оперативната интервенция и лъчетерапията. При някои случаи на широко разпространено заболяване, като невробластом с неизвестно първично огнище, сарком на Ewing и рабдомиосарком, в недостъпни за операция области, може да се окаже основно средство за лечение. В много случаи оперативното отстраняване на големи туморни формации е възможно само след намаляване размерите на първичния тумор от приложеното предоперативно цитостатично лечение (461, 463, 471, 488).

Това даде тласък в усилията да се откриват и други нови лекарствени средства с цитотоксичен ефект (480, 481, 484, 489). Настоящият прогрес в детската онкология се дължи не само на откриването на нови цитостатици, но и на умението тези средства да се използват в подходящи комбинации. Химиотерапевтичният план се изработва съобразно хистологията на тумора и клиничния стадий (461, 462, 463, 471, 480, 481, 482, 484, 488, 489).

Клетъчна кинетика.

Познанията върху туморната биология и клетъчната кинетика, механизма на действие на химиотерапевтичните препарати, тяхната фармакокинетика се обогатиха значително, през последните години (461, 465, 468, 472, 475, 476, 477, 478, 488).

Основна цел на цитостатичното лечение е да се редуцира туморната клетъчна популация до пълното и унищожаване. Но противотуморните препарати оказват токсичен ефект не само върху туморните клетъчни популации, но и върху нормалните тъкани и изходът от това може да бъде летален (480). Клетките на костно-мозъчното кръвотворене се делят най-активно и за това са най-чувствителни на токсичния цитостатичен ефект (462, 465, 468, 472, 475, 478, 480, 487).

В основата на тъканния растеж и пролиферация е залегнал клетъчният цикъл, състоящ се от 4 фази (461, 471, 481):

G1 - фаза на покой, на протеинова и РНК синтеза. Удължаването на тази фаза се означава като G0 - несинтетичен покой.

S - активна фаза, период на активна РНК синтеза.

G2 - фаза на постсинтетичен покой, премитотичен период.

M - фаза на митоза, период завършващ с появата на дъщерни клетки, които или съзряват, или загиват. Някои от тях могат да удължат периода на несинтетичен покой (G0), който е извън цикъла.

В отличие от нормалните, при туморните клетки регулаторните механизми са променени и клетките продължават да пролиферират. При тях процесите на съзряване и

загиване са незначителни (462, 468). Повечето цитостатици оказват максимално действие на активно пролифериращите клетки. Някои препарати са ефективни само в определени фази на клетъчния цикъл, други действат както на пролифериращите клетки, така и на клетките в състояние на покой (461, 472, 475, 484). При загиването на клетки, намиращи се в стадий на пролиферация, може да се развие лекарствена резистентност и клетките да преминат през G0 фаза отново в активен клетъчен цикъл (476, 477). Това се наблюдава при използване само на един цитостатик и за това трябва да се прилагат комбинация от няколко препарата, индивидуално, ефективни за дадения тумор (463, 471, 475, 478, 482). Използването на индивидуално неефективни препарати влошава лечебните резултати (478, 487). Редица лекарствени препарати могат да се комбинират така, че да предизвикат максимално загиване на туморните клетки, като се избегнат сериозните токсични действия върху здравите клетки (482, 488, 489). Ограничаващият фактор за дозата е токсичността върху приемника. Времето, което се оставя за отдих на приемника между цитостатичните курсове може да позволи туморен растеж, затова то трябва да бъде възможно най-кратко (472).

При подбора на цитостатици следва да се спазват следните принципи:

1. Подбраният цитостатик да има противотуморно действие, доказано конкретно при дадения хистологичен тип тумор.

2. Да се подбират най-ефективните препарати, като различните цитостатици в комбинацията да действат в различни фази на клетъчния цикъл.

3. Приложената доза да има максимален противотуморен ефект и минимален токсичен ефект върху приемника.

4. Повторните цитостатични курсове се назначават през интервали, за което време организмът трябва да се справи с токсичния ефект от предшестващия курс.

Дозата на цитостатика може да се увеличи и интервалите между отделните курсове да се скъсат, като се намали токсичния ефект върху приемника. С въвеждането на високи дози алкилиращи препарати (циклофосфамид, ифосфамид) се дава месна (уромитексан - N - ацетилцистеин) за избягване на тежките странични прояви (463, 471, 481, 482, 425).

A. Противотумори препарати с неспецифично действие върху клетъчния цикъл (464, 466, 467, 469, 470, 473, 483, 485, 490).

I. Алкилиращи препарати или радиомиметици - съединения, можещи да заменят алкилирани групи на водородни атоми. При алкилирането на нуклеинови киселини се възпрепятства синтезата на ДНК. Тези цитостатици действат в различните фази на клетъчния цикъл като клетките са особено чувствителни в късната G1 фаза и S фаза на тяхното действие. Подобен цитостатичен ефект има йонизиращата радиация и затова се и наричат радиомиметици. Странични прояви може да причинят костно-мозъчна супресия, имунна сутресия, засягаща както хуморалния, така и клетъчния имунитет, хеморагичен цистит, токсичен хепатит, стерилитет и както всички останали цитостатични препарати мукозит, гадене, повръщане, алоpecia, кожни обриви.

а) Оксазоспоринови алкилиращи препарати - прилагат се широко при солидни тумори (466, 469, 470).

1. Циклофосфамид (ендоксан, цитоксан, циклофосфан). Прилага се при всички случаи на невробластом, рабдомиосарком, сарком на Ewing, включен е и в някои схеми при други солидни тумори. Прилага се в доза 600-1000 мг/кв.м. или 10-20 мг/кг тегло дневно (192, 197, 214, 221, 243, 277, 282, 288, 299, 303, 313, 316, 349, 369, 392). За снижаване на токсичния му ефект, както и при другите радиомиметици при включване на по-високи дози 30-40 мг/кг. на тегло се осигурява адекватен водно-солев баланс, манитол и месна.

2. Ифосфамид (холоксан). Поради по-слабото му странично действие от ендоксана, могат да се включват по-големи дози - 1800-3000 мг/кв.м., но задължително с месна и

адекватна рехидратация. Включва се при високорискови пациенти със солидни тумори (182, 256, 257, 289, 320, 329, 333, 350, 358, 485).

б) Бисхлоретиламини

1. Нитроген мустард (кариолизин, мустарген). Дериват на мустардния газ. Приложението му при солидни тумори е вече история (209).

2. Фенилаланин мустард (сарколизин, мелфалан). При напреднали или рецидивирали солидни тумори, особено при случаи с невробластом, резистентни на лечение, се прилагат високи дози - 200 мг/кв.м. с последваща костно-мозъчна трансплантация (183, 186, 201, 224, 225, 292, 323, 327).

в) Метални комплекси - неорганични съединения на платината, които потискат синтеза на ДНК. Задължително се комбинират с препарати със специфично действие върху клетъчния цикъл (растителни алкалоиди). Странични прояви - костно-мозъчна супресия, бъбречна и чернодробна недостатъчност, хипокалиемия, хипомагнезиемия, невропатия, ототоксичност. Прилагат се при герминативно-клетъчни тумори, високорискови невробластоми, при резистентни на лечение други солидни тумори (160, 221, 226, 236, 329, 360, 363, 368, 371, 372, 381, 383, 390, 395, 398, 399, 459).

1. Цисплатина (платозин, платинол, неоплатин). Дневна доза - 100-120 мг/кв.м. За избягване на нефротоксичността задължително се следи бъбречна функция и диуреза и се осигурява адекватен водно-солеви баланс до 2 л на кв.м.

2. Карбоплатина - аналог на цисплатината, но с по-слаби странични действия (405, 459, 483). Дозите на приложение са по-високи 300-400 мг/кв.м.

г) Нитрозурейни препарати - кармустин (BCNU), ломустин (CCNU). Прилагат се при мозъчни тумори в дозировка 100 мг/кв.м. Понякога намират приложение при мозъчни метастази от други солидни тумори (465, 468, 484).

д) Други неklasифицируеми препарати с алкилиращо действие

1. Дакарбазин (биокарбазин, имидазол карбоксамид, DTIC). Дневна доза 250 мг/кв.м. Прилага се при резистентни форми на невробластом (126, 226, 467).

II. Противотуморни антибиотици. Тези препарати се екстрахират от микроорганизми и имат широк спектър на противотуморна активност. Потискат клетъчната протеинова и РНК синтеза или чрез свързване с ДНК. Те потискат клетъчния растеж и действат в различните фази на клетъчния цикъл, но клетките са особено чувствителни в G2 фазата на тяхното действие. Странични прояви - може да причинят костно-мозъчна супресия, тъканна некроза, флебит, промени в ноктите, пигментации и останалите странични прояви на другите цитостатици.

а) Антрациклини. Влизат във всички стандартни схеми за лечение на солидни тумори (197, 216, 265, 342, 344, 446, 463, 465, 468, 471, 473, 481, 484, 485). Освен всички очаквани странични действия, описани при други цитостатици, важно поражение, което може да се очаква е кардиомиопатия. За избягване на кардиотоксичния им ефект общата лечебна доза за всички курсове при тези препарати не трябва да надхвърля 420 мг/кв.м.

1. Адриамицин (адрибластин, доксорубицин, фармарубицин). Прилага се при всички солидни злокачествени тумори в дозировка на курс 60 мг/кв.м.

2. Даунорубицин (рубидомицин, рубомицин, дауномицин). Прилага се при левкемии в дозировка 45 мг/кв.м., при солидни тумори се предпочита адриамицин (461, 463, 465, 471, 478, 481).

б) Други противотуморни антибиотици

1. Актиномицин Д (дактиномицин, лиовак, космоген). Прилага се при тумор на Wilms, рабдомиосарком, сарком на Ewing, герминативно-клетъчни тумори в дозировка 15 ng/kg.t. (101, 118, 120, 127, 128, 136, 144, 256, 272, 282, 289, 305, 306, 388, 464).

2. Блеомицин. Прилага се при герминативно-клетъчни тумори в дозировка 10-20 мг/кв.м., като общата лечебна доза не трябва да надхвърля 250 мг/кв.м., особено ако се провежда олъчване в областта на белите дробове, за да се избегне белодробна фиброза (367, 382, 395, 402, 403, 405, 409, 490).

Б. Препарати със специфично действие върху клетъчния цикъл (470, 474, 479, 486).

I. Антиметаболити. Потискат синтеза на есенциалните компоненти на ДНК и РНК, като нарушават функцията на клетката и водят до нейната смърт. Оказват специфично действие върху клетъчния цикъл в S-фаза. Много ефективни са при лечение на неоплазми с висока скорост на пролиферация - левкемии, неХочкинови лимфоми, особено метотрексата, който има много добра тъканна проникваемост. Тези лекарства, обаче, не са ефективни при неоплазми с ниска степен на клетъчна пролиферация, каквито са повечето солидни тумори. От тази група единствено има ограничено приложение флуороурацилът, при някои карциноми. Прилага се в дозировка 500-1200 мг/кв.м. (413, 425, 428, 429, 431, 443, 449, 457, 484).

II. Растителни алкалоиди. Тези препарати са екстракти от растението *Vinca rosea* и полусинтетични деривати на *Eripodophyllotoxin*. Оказват инхибиторен ефект върху ДНК и РНК синтеза. Винкристинът и винбластинът потискат митозата в нейната метафаза на клетъчното делене и тези нарушения в M-фазата причиняват загиване на клетката. Екстрактите на *Vinca rosea* поражават клетките с микротубуларни структури и затова имат невротоксичен ефект. Специфичното действие на полусинтетичните деривати (VP-16 и VM-26) е блокирането на клетките преди митозата в G2 фазата (479, 486, 474). Дериватите на *Eripodophyllotoxin* особено вепезид при даване на по-големи дозировки и по-продължително приложение може да индуцират вторични неоплазми (11, 41).

1. Винкристин сулфат (Онковин). Има широк спектър на приложение и се прилага при всички форми на солидни тумори в дозировка 1,5 мг/кв.м. (102, 117, 155, 233, 240, 256, 257, 262, 272, 282, 289, 304, 320, 470).

2. Винбластин (Велбе) - прилага се в някои схеми при герминативно-клетъчни тумори в дозировка 6 мг/кв.м. (374, 401, 402, 403, 409).

3. Етопозид (вепезид, VP-16) - прилага се при герминативно-клетъчни тумори, високо рисков невробластом и резистентни на други препарати тумори в дозировка 100 мг/кв.м. (368, 371, 382, 390, 393, 395, 409).

4. Тенипозид (епиподифил, VM-26) - прилага се при резистентни форми на невробластом в дозировка 100 мг/кв.м. (198).

Страничните неендокринни нарушения (хематологични, неврологични, сърдечни, белодробни нарушения, увреждания върху отделителната, стомашно-чревни системи, черния дроб, панкреаса, слуха, зрението, кожата, кожните придатъци и други органи и системи) се проявяват по-често непосредствено след курсовете на противотуморното лечение и по-рядко са проблем за дълготрайно преживелите онкологични заболявания пациенти (5, 11, 13, 41, 49, 492, 505, 522). Лъчелечението супресира директно локалния растеж на меките тъкани и костите, увреждайки хондроцитите, остеобластите и микроваскуларизацията на епифизарната растежна зона (41, 57, 493, 494, 522).

Освен индуцираните вторични неоплазми, много важен и актуален проблем на късните усложнения от противотуморното лечение са уврежданията върху функциите на ендокринните жлези при дълготрайно преживелите деца онкологични заболявания.

КЪСНИ ЕНДОКРИННИ УВРЕЖДЕНИЯ

1. Нарушение на функцията на щитовидната жлеза.

Облъчването в областта на щитовидната жлеза може да доведе до хиперплазия на този орган или да индуцира бенигни възли или карциноми. Като последица може да се наблюдава хипотиреоидизъм или да се развие автоимунен тиреоидит. Радиацията на външната среда е ефективен канцероген върху щитовидната жлеза и това е установено още от 1950 г., въпреки че лъчеиндуцирания рак у човека е бил известен вече няколко години след откриване на рентгеновите лъчи в 1895 г. от Roentgen (507).

Първичният хипотиреоидизъм е най-честата странична последица, засягаща щитовидната жлеза, най-често вследствие на олъчване в областта на главата и шията за нетиреоидни неоплазми с доза от 15 до 70Gy. Наблюдава се след 1,5 до 6 години от лечението (11, 41, 507, 510, 514, 519, 530). Честотата на компенсирания хипотиреоидизъм (нормален серумен тироксин - Т4 и повишени нива на серумния тиреотропин TSH) се проявява в 40 до 60% от пациентите с болест на Hodgkin, първични тумори в областта на главата, шията или ЦНС и в 25% при пациенти с костно-мозъчна трансплантация (11, 41, 499, 506, 510, 514, 519, 525, 530, 533). Честотата на декомпенсирания хипотиреоидизъм (понижени нива на серумния Т4 и повишени нива на ТТН) достига от 8,1% до 20% (11, 41, 510, 514, 525, 530, 540). Не е наблюдавана хипофункция при пациенти провели само химиотерапия (499, 540). Съществува корелация между тежестта и честотата на тироидната дисфункция, по-ранната възраст на пациентите и по-голямата лъчева доза (514). Наблюдавани са и случаи на автоимунно тироидно заболяване при пациенти, олъчвани в детството си (507). Най-често тироидна дисфункция се наблюдава при олъчени пациенти с болест на Hodgkin (506, 508, 510, 514, 530). Заедно с хипотиреоидизма, щитовидните неоплазми са едни от най-сериозните усложнения на лъчелечението в областта на щитовидната жлеза (54). Йонизиращата радиация нарушава молекулярните връзки в протеините и ДНК или чрез директна колизия или чрез генерация на свободни радикали. Основна причина за канцерогенезата е увреждане на ДНК, водеща до мутации (делеции, пренареждания). Смята се, че продължително излагане с доза 1Gy /100 rad/ е достатъчно за повишаване риска от възникване на карциноми на щитовидната жлеза (507). Болшинството лъчеиндуцирани тироидни карциноми са добре диференцирани папиларни карциноми, но могат да се наблюдават и фоликуларни варианти (439, 440, 455). Много рядко при олъчване на тумори, произхождащи от орбитата, назофаринкса, средно ухо или други области на главата и шията може да се увреди хипоталамус - хипофиза, причиняваща вторичен хипотиреоидизъм (ниски нива на серумните тиреотропин и тироксин) (11, 41, 499). Има единични съобщения за наблюдаван хипертиреоидизъм след лъчелечение, но наблюдаваните случаи са много малко и механизмът на възникване не е ясен (540).

2. Хипоталамус-хипофизна функция се нарушава (дефицит на растежен хормон), когато се олъчва целия мозък с по-големи дози над 35Gy обикновено в по-ранна детска възраст при мозъчни или обширни назофарингеални или орбитални тумори. При болни с остра левкемия с профилактично олъчване на ЦНС до 24Gy много по-рядко и в по-малка степен се наблюдава хипоталамично-хипофизарна дисфункция. При пациенти лекувани само с химиотерапия не е установен дефицит на растежен хормон (495, 499, 504, 525, 527, 537, 540). Когато при олъчени пациенти се установи, че има дефицит на растежен хормон и те са под 10 перцентил на височина се препоръчва субституиращо лечение с растежен хормон (505, 525, 537). Установено е, че независимо от ниските нива на растежен хормон по време на лечението, по-късно след прекъсване на терапията децата растат нормално (41, 495).

3. Късни поражения върху репродуктивната функция и ефект на противотуморното лечение върху поколението.

Противотуморното лечение може да причини усложнения в гонадната функция, както в продукцията на хормони, така и в жизнеспособността на герминативните клетки. Уврежданията са в зависимост от пола, сексуалната зрялост и от естеството на проведеното лечение

(лъчелечение, химиотерапия), неговата дозировка и продължителност на приложение (13, 41, 501, 509, 533).

А. Момчета - пубертетната и постпубертетна тестикуларна функция се проявява с продукцията на тестостерон и сперматозоиди. Първичните тестикуларни лезии, които могат да се причинят както от директното олъчване в тази област, така и от всички цитостатични агенти, се характеризират с делеция на герминативния епител, водещ до тестикуларна атрофия, понижен брой и жизнеспособност на сперматозоидите, както и на повишени нива на FSH, в по-малка степен и на LH, на понижени тестостеронови нива, дължащи се на увреждания на Leyding'овите клетки (509). Дисекцията на ретроперитонеалните лимфни възли може да прекъсне симпатиковата инервация на гладкия мускул на vas deferens и семенните мехурчета. Простатектомия може да прекъсне симпатиковата инервация на малкия таз и да настъпи импотенция (500). Олигоспермия и аспермия се наблюдава след инвертно „Y” олъчване, като от 25 до 65-ия месец след лечението не е наблюдавано възстановяване на спермогенезата в над 80% от болните. Въпреки тежкото засягане на герминативния епителиум от незначителното разпръснато лъчение в областта на тестиса, сексуалната потентност не се уврежда (500, 516, 531, 532, 534). Доказани тестикуларни нарушения са установени при прилагане на алкилиращи агенти (кариолизин, циклофосфамид, бисулфан, цисплатина), някои антиметаболити (метотрексат, алексан). Най-често се наблюдава стерилитет (497, 503, 524). Функцията на Leyding'овите клетки обикновено не се засяга и затова развитието на вторичните полови белези, либидото и сексуалната потентност са запазени. Установено е, че предпубертетния тестис е много по-малко уязвим към противотуморно лечение, отколкото тестисът в зрелия си период (497, 503, 532).

При преживели пациенти костно-мозъчната трансплантация с предшестваща аблативна цитостатична терапия и целотелесно лъчелечение в 50% се установява малък тестис и в 75% повишени нива на FSH (533, 534). F. Aubier и сътр. (1994 г.) съобщават в 42% от 175 преживели момчета поражения в гонадната функция (липса на герминативни клетки, азоспермия, базални нива на FSH над 10 min/ml.), след цитостатично лечение, като най-голяма статистическа значимост се установява от приложението на циклофосфамид, прокарбазин и DTIC (497).

Б. Момичета - овогенезата е процес, при който примитивните женски герминативни клетки се развиват в зрял овиум. През репродуктивния период на жената около 300 до 400 овоцитата узряват и стигат до овулация. Антинеопластичното лечение (лъчетерапия, химиотерапия) спира прогресията на първичните фоликули във вторични фоликули, както и уврежда и почиващите овоцити. Наблюдава се овариална фиброза, фоликуларна деструкция, водещи до аменорея, ендометриална хипоплазия, атрофия на вагиналният епител, повишени нива на FSH и понижени нива на естроген (509). Облъчването на гонадите може да доведе до стерилитет (11, 13, 41, 536, 539). Момичета, при които се олъчва абдоминалната област са много по-заstraшени от момчетата, поради по-близкото разположение на яйчниците (526). При млади жени, олъчвани по метода инвертно „Y” лъчелечение, е наблюдавана аменорея, нерегулиран мензис и преждевременна менопауза (512). Смушения в овариалната функция - аменорея, се наблюдава при прилагане на алкилиращи агенти (циклофосфамид, кариолизин, хлорамбуцил и цисплатина) (511, 520, 521, 529, 538). Жени в репродуктивна възраст, както и момичета в пубертета, са по-уязвими в сравнение с момчетата в предпубертетния период, по отношение на овариалната дисфункция, след прилагане на цитостатици (511, 518, 521, 529). При прилагане на алкилиращи агенти повече от 9 месеца е наблюдавана аменорея, менструални нарушения, симптоми на менопауза, загуба на либидо, овариална недостатъчност, понижение на естрогените и повишаване на гонадотропините в урината (496, 520, 529).

F. P. Li и сътр. и G. E. Hflmes и F. F. Holmes съобщават за нормално протекли бременности и раждания при преживели пациентки с тумор на Wilms и болест на Hodgkin (513,

518). E. J. Maskie и сътр. съобщават за гонадна дисфункция при прилагане на хлорамбуцил, натулан, винбластин и дехидрокортизон без лъчелечение в 83% от момчета (малки тестиси, повишени нива на FSH) и в 68% от момичета (клинични симптоми на овариална дисфункция и високи нива на гонадотропин (520).

В. Ефект на противотуморното лечение върху поколението. Рискът от възникване на злокачествени новообразувания в поколенията на хора, преживели рак в детството си и провеждали противотуморно лечение се обуславя, според A. G. Knudson от следните фактори (515):

1. Поколението може да наследи гените, които са причинили рак у родителя. Тази възможност съществува при генетичните форми на ембрионални тумори - ретинобластом, тумор на Wilms, невробластом.

2. Поколението може да придобие нови генетични малформации като последица на мутагенния ефект от противотуморното лечение (лъчелечение и химиотерапия) върху родителските герминативни клетки.

Според A. T. Meadows и J. Silber ултимативният генетичен ефект се определя от пола и възрастта на изложения на въздействие пациент, тъй като герминативните клетки са в различни стадии на развитие в двата пола, за времето между раждането и пубертета (41). Сперматогонията е по-ранима по отношение на мутации, отколкото овогонията. За поколението на олъчени момчета съществува риск за доминантни мутации и хромозомни структурни преподреждания. Поколението на олъчени момичета е застрашено от анеплоидия (528). При лъчетерапия областта на гонадите съществува риск от 1% до 12% в зависимост от дозата за генетични малформации в поколението (42, 528, 535).

Според G. T. Ross случаите на малформации в поколението на жени, получавали цитостатици е 3,8%, докато тази възможност за поколението сред здравата популация жени съществува в 2,4% (528).

Все още по този проблем в медицинската литература има малък брой съобщения върху неголям брой наблюдавани случаи и цитираните данни са недостатъчни за по-категорично заключение.

В 1994 г. M. Babosa и сътр. наблюдават 150 родени деца на 113 бащи, лекувани с цитостатици за герминативно-клетъчни тумори на тестисите. Не са наблюдавани по-често малформации в поколението, родено след установяване на тестикуларния тумор и проведено цитостатично лечение, в сравнение с поколението, родено преди поставяне на диагнозата (498). F. P. Li и сътр. наблюдават 293 бременности и 242 раждания при преживели жени противотуморно лечение. При сравнението с поколението, родено от контролна група първи братовчедки не е установена разлика в преживяемостта и в честотата на малформации. Кариотипите на поколението на преживелите жени противотуморно лечение в 92% са били нормални (517). Според S. Goldman и F. L. Johnson (1993 г.) рискът от неоплазми за поколението на пациенти, провели противотуморно лечение за неоплазма в детството си и забременели след това не е по-голям, отколкото за поколението на общата популация от населението (509).

Късните усложнения от противотуморното лечение при преживели деца онкологични заболявания излязоха на преден план, като един от основните проблеми на съвременната клинична онкология. Проследяването и лечението на тези късни последици са обект на съвместна работа на педиатрите-онколози с ендокринолози, ортопеди, гинеколози, генетици, психолози и други специалисти.