

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ, ПРОВЕДЕННОЙ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Колыгин Б.А., Кулева С.А.

*ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития России,
19775, С-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 68*

Phone: (812).596 65 43

Fax: (812).596 89 47

E-mail: Kulevadoc@yandex.ru

Резюме

Пациенты, получившие противоопухолевое лечение в детском и подростковом возрасте, представляют собой популяцию с высоким риском развития отдаленных последствий и тяжелых хронических заболеваний, требующих повышенного внимания медицинского персонала, включая онкологов, врачей-специалистов, хирургов, медицинских сестер и социальных работников. В статье обсуждены вопросы формирования и проблемы клиник, занимающихся изучением отдаленных последствий противоопухолевой терапии. Полезную информацию несет унифицированная система оценки этих осложнений, дающая возможность сравнить стратегии ведения больных с поздними осложнениями. В статье также представлены рекомендации для мониторингирования отдаленных последствий.

Ключевые слова: дети, подростки, злокачественная опухоль, выжившие после рака, отдаленные последствия.

LATE EFFECTS OF CHILDHOOD AND ADOLESCENT CANCER THERAPY

Kolygin B.A., Kulyova S.A.

Research Institute of Oncology. NN Petrov, "Health Ministry of Russia

Abstract

Survivors of childhood and adolescent cancer are the population of many severe health problems seen by many health care professionals, including oncologists, medical and pediatric specialists, surgeons, nurses, and social workers. In this article the questions of formation and problems of long-term follow-up clinics are discussed. The unified grading system of late effects can provide useful information for comparing long-term follow-up strategies. Recommendations for monitoring the long-term complications are also presented in the article.

Key words: children, adolescents, cancer, cancer survivors, late effects

В последние четыре десятилетия отмечается заметное улучшение показателей долгосрочной выживаемости при большинстве злокачественных новообразований у детей и подростков. К примеру, в США показатели 5-летней выживаемости в 1960 г. составляли менее 30%, а к 1990 г. они повысились до 70% (Ries L. et al., 1999). В табл. 1 приведены сведения о 5-летней выживаемости больных в возрасте от 0 до 19 лет, леченных в этой стране в 1992-99 гг.

Табл. 1

Пятилетняя выживаемость больных в возрасте от 0 до 19 лет, леченных в 1992-99 гг.

ВИД ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ	ЧАСТОТА (% К ОБЩЕМУ ЧИСЛУ ЗАБОЛЕВШИХ)	5-ЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ (%)
Лейкоз	24,4	67,9
Опухоли мозга	18,5	70,8
НХЛ*	7,7	79,0
Опухоли мягких тканей	7,1	72,1
ЛХ**	6,5	94,2
Опухоли почек	4,8	74,2
Опухоли костей	4,8	68,1
Прочие	26,2	91,4

* - НХЛ – неходжкинская лимфома

** - ЛХ – лимфома Ходжкина

Адаптировано: Ries L.A., Eisner M.P., Kosary C.L. et al. (eds.). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000. National Cancer Institute, Bethesda, M.D., 2003.

В Санкт-Петербурге 5-летняя выживаемость леченных в 1980-87 гг. составляла 34,1%. В начале 90-х гг. прошлого столетия по инициативе проф. Б.В. Афанасьева и проф.

Б.А. Колыгина была осуществлена реорганизация онкогематологической помощи детям Санкт-Петербурга. Отделение лейкозов ДГБ №1 перестало быть научной базой Ленинградского института переливания крови и вместо лечебных протоколов этого института была внедрена программа PECO – несколько облегченный вариант протокола COALL, используемого в клинике онкопедиатрии Гамбургского Университета; позднее отделение стало применять оригинальный протокол COALL. В ГБ №31 открыто отделение детского онкологии и гематологии, где осуществляется лечение всех опухолей у детей и подростков, включая опухоли мозга и лейкоз. В отделении также, как и в детском отделении НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова практически при всех локализациях опухолевого процесса используются западные лечебные протоколы. Кроме того, в те же годы начал функционировать популяционный раковый регистр, где дети от 0 до 14 лет регистрируются отдельно от взрослых. В 2010 г. опубликован Ежегодник Популяционного Ракового Регистра (№16) «Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2009 году» (Мерабишвили В.М., Щербук Ю.А., 2010). Отмечены колебания заболеваемости детей от 0 до 14 лет в пределах 10,2-15,1 на 100000, а учитывая неуклонное уменьшение детского населения (с 933,2 тыс. в 1990 г. до 539,7 тыс. в 2009 г.), заболеваемость в абсолютных цифрах колеблется (начиная с 2009 г., она находится в пределах 48-82 случаев; в 2008 г. было выявлено 68 случаев – 12,8 на 100000). Следует отметить, что абсолютные числа малы, и увеличение числа заболевших в 2005 г. до 81 случая резко повысило заболеваемость (15,4 на 100000 детского населения).

Пятилетняя выживаемость леченных в 1994-99 гг. (N=616) составила 60,9%, а у леченных в 2000-04 гг. (N=335) – 69,3% (в Европе 5-летняя выживаемость для леченных в 1990-94 гг. равнялась 71,8%). Улучшение показателей выживаемости, в первую очередь, следует объяснять успехами в лечении наиболее распространенных локализаций – лейкозов (30,6%) и опухолей головного и спинного мозга (36,2%). Традиционно хорошие результаты наблюдались при лимфоме Ходжкина (6,9%) и опухолях почки (5,5%). По данным Б.А. Колыгина и С.А. Кулевой (2009) для леченных в 2002-06 гг. больных лимфомой Ходжкина всех стадий 5-летняя общая выживаемость равна 94%, бессобытийная - 87%. Согласно анализу Н.В. Кочуровой с соавт. (2006) 5-летняя выживаемость при опухоли Вильмса равна 72,5% (в детском отделении НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 1971 г. используются протоколы SIOP).

Несомненно на улучшение показателей выживаемости детской популяции повлияло и внедрение в практику всех трех отделений протоколов BFM (Berlin-Frankfurt-

Munster) для лечения неходжкинских лимфом, составляющих 10,1% в структуре заболеваемости, но это можно только предполагать, поскольку в «Ежегоднике» результаты лечения приводятся суммарно для всех злокачественных лимфом (т.е. результаты лечения неходжкинских лимфом объединены с результатами, достигаемыми при лечении лимфомы Ходжкина).

Результаты лечения злокачественных опухолей у детей варьируют не только в зависимости от вида новообразования и интенсивности терапии, но и от демографических характеристик пациентов (возраст, пол, этническая принадлежность), социально-экономических условий страны проживания и, естественно, от факторов, характеризующих опухолевый процесс (морфологическое строение, локализация, распространенность заболевания на момент диагностики).

В связи с улучшением результатов лечения во всех странах увеличивается популяция взрослых, которые в детском возрасте были подвергнуты лечению по поводу той или иной формы злокачественного заболевания. Так, по данным S. Weiner с соавт. (2003) среди 20-39-летних жителей США **один из 640 человек** в детстве был лечен от злокачественного процесса. K. Oeffinger и M. Hudson (2004) сообщают, что в США к началу XXI века популяция леченных от рака в детском и подростковом возрасте превысила 270000 человек, при этом среди проживших после лечения 5 и более лет, 24,4% страдали острым лейкозом, 18,5% - опухолями мозга, 14,2% - злокачественными лимфомами, реже (4,8%-7,7%) – опухолями мягких тканей, костей, почек (табл. 1).

Если при становлении детской онкологии как научной дисциплины (50-е годы прошлого столетия) основной целью было излечение любой ценой, то с развитием методов терапии и стабилизацией отдаленных результатов на достаточно высоком уровне настало время обратить внимание и на цену, которую приходится платить пациенту за излечение (Meadows A. et al., 1980). С увеличением контингента излеченных и сроков наблюдения за ними стали выявляться и серьезные отдаленные последствия (late effects) применявшейся терапии, включающие ранние смерти, вторые опухоли, дисфункцию органов (сердце, гонады, снижение роста, нарушения фертильности и интеллектуальных функций, снижение качества жизни). Поскольку сравнительно молодой возраст пациентов предполагает продолжительную жизнь излеченных, отсроченные последствия лечения имеют даже большее значение, чем острые осложнения предпринимавшейся терапии (лучевая терапия, химиотерапия). Следует отметить, что эта уникальная группа

пациентов, которых условно можно считать излеченными от рака, представляет большой интерес, как в практическом, так и в научном плане.

Для практики основной задачей является своевременная диагностика отдаленных эффектов противоопухолевой терапии, проведенной порой у достаточно юных пациентов, и адекватное лечение этих осложнений. Как будет показано ниже, подобная ситуация отмечается примерно у 30% леченных от детского рака. Очень важно и то, что без своевременного адекватного лечения наблюдающиеся осложнения (вторые опухоли, кардиологические и дыхательные нарушения) могут стать причиной фатальных исходов. Кроме того, знание причин возникновения побочных эффектов противоопухолевой терапии может дать возможность научно обосновать рекомендации для дальнейшей оптимизации риск-адаптированных программ лечения злокачественных опухолей у детей. Правда, ретроспективный характер этих данных существенно снижает их значение, поскольку в настоящее время при решении задач подобного плана предпочтение отдается рандомизированным исследованиям. В научном плане эта уникальная группа больных может быть объектом для изучения причин возникновения раковых опухолей.

Изучение отдаленных последствий лечения злокачественных новообразований у детей осуществляется двумя путями – организацией научных групп, которые работают, используя опросники, и открытием клинических отделений для взрослых, в детстве подвергнутых противоопухолевому лечению.

Чтобы упорядочить терминологию, реализовать возможности современной терапии при наблюдении за больными, леченными в детстве от рака, Clinical Oncology Group (COG) в 2003 г. подготовила справочник, который представляет собой научно-обоснованные рекомендации для скрининга, доступные в клинической практике. В справочнике стандартизированы принципы лечения и наблюдения для этой достаточно специфической группы больных, что осуществляется специально обученной бригадой специалистов. Сразу же следует отметить, что данной проблеме в нашей стране внимания практически не уделяется, о чем будет сказано позднее. В связи с этим обстоятельством данная статья основана на сведениях из западных источников, в которых приводятся результаты работ как научных групп, так и функционирующих амбулаторных и стационарных отделений для взрослых, леченных в детстве от злокачественных новообразований.

Одной из первых научных групп была организованная в 1992 г. в Канаде группа CCCSCP (Canadian Cancer Surveillance and Control Program).

В США в 1995 г. начала функционировать программа ACE (After the Cancer Experience) Young Adult Program, в которой объединены усилия Центра по изучению рака и болезней крови детского медицинского центра Далласа и отдела семейной и общей медицины Университета Техаса.

В 2007 г. в Сингапуре организована научная группа SC-CCSS (Singapore Childhood Cancer Survival Study), которая изучила отдаленные последствия терапии у 1440 взрослых пациентов, леченных в детстве от рака (1981-2005 гг.) и прослеженных в сроки не менее 2-х лет.

Из более активных в научном плане групп можно указать на CCSS (Childhood Cancer Survivor Study, США), которая анализировала данные 26 научных клинических центров США и Канады и к 2010 г. опубликовала более 20 статей, посвященных разным аспектам проблемы отдаленных последствий противоопухолевого лечения 20304 пациентов (1970-84 гг.), проживших не менее 5 лет.

Наряду с научными группами стали создаваться и клинические подразделения, основной задачей которых является целенаправленное изучение состояния здоровья взрослых, в детстве подвергнутых лечению по поводу злокачественного процесса. К примеру, в 1987 г. открыта амбулаторная клиника (The Long-term Survivors Clinic in the Division Pediatric Oncology/Hematology) в Университете Rochester (США). Активно функционирует отделение в St-Jude Children's Research Hospital (After Complication of Therapy Clinic – директор М. Hudson, Memphis). В 1995 г. в Университете Groningen (Нидерланды) открыта клиника LFFU (Long-Term Follow-Up), в которую из детских онкологических отделений в плановом порядке переводятся длительно живущие пациенты, леченные в детстве от рака.

Исследованиями вышепоименованных научных групп и клиник показано, что и после 5-летней полной ремиссии пациенты по-прежнему остаются в зоне риска: если 90% летальных исходов наблюдаются в первые 5 лет после постановки диагноза злокачественного новообразования, то 10% смертей приходится на более поздние сроки (Dama E. et al., 2006). По данным этих же авторов среди проживших 5 лет после лечения к 10-летнему сроку наблюдения кумулятивный процент смертельных исходов составляет 5,1%, а к 35 годам – 16%. В сравнении с общей популяцией риск фатальных исходов у данной категории пациентов выше в 9-11 раз, при этом чуть более половины смертей (62,2%) связаны с рецидивами первичного опухолевого процесса, а 22,4% - являются

следствием проводившегося лечения (вторые опухоли, сердечно-сосудистые заболевания и прочие поздние ятрогенные эффекты).

Планомерное изучение отдаленных последствий лечения рака у детей на Западе было начато в 90-х гг. прошлого столетия и проводилось, как уже говорилось, двумя путями: специально создаваемыми научными группами и на базе отделений, открывавшихся для обследования и лечения взрослых, в детстве страдавших той или иной формой злокачественного процесса. Основные принципы наблюдения за взрослыми, излеченными в детстве от злокачественного заболевания, приведены в таблице 2.

Табл. 2

Базовые принципы медицинского наблюдения за взрослыми, леченными в детстве от злокачественного новообразования

ПРИНЦИПЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ВЗРОСЛЫМИ, ИЗЛЕЧЕННЫМИ В ДЕТСТВЕ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ
Наблюдение от постановки первичного диагноза до возможной смерти (независимо от возраста)
Постоянный контакт между пациентом и координатором, который может организовать необходимое обследование и лечение у любого «узкого» специалиста
Работа многопрофильной бригады врачей с постоянной связью между единым координатором, специалистами-онкопедиатрами и взрослыми онкологами
Наблюдение за общим здоровьем пациента (а не только пораженной системы или органа), что включает семью и его культурную и духовную жизнь

Адаптировано: Oeffinger K.C. Longitudinal risk-based health care for adult survivors of childhood cancer. – Current. Probl. Cancer. – 2003. – V. 27. – P. 143-167.

В данной статье предпринята попытка обобщить сведения специальной литературы Запада касательно сравнительно новой для детской онкологии и весьма актуальной проблемы отдаленных последствий лечения злокачественных заболеваний у детей и подростков. В западной литературе для обозначения отдаленных последствий обычно используется слово «effects», которое на русский язык можно перевести как «следствие», «результат», «влияние», «воздействие». При изложении материала мы будем использовать различные варианты этого перевода, но всегда иметь в виду ятрогенно обусловленные состояния, наблюдающиеся в катамнезе у пациента, леченного в детстве по поводу злокачественного процесса.

В СССР существовала достаточно стройная система онкологической помощи населению, которая включала как профилактические мероприятия (диспансеризация

населения) на предмет выявления хронических заболеваний, включая опухоли, так и диспансерное наблюдение за больными после лечения злокачественных опухолей.

Создается впечатление, что в настоящее время эта система не работает. В принципе, онкологический больной после лечения в специализированном стационаре должен наблюдаться у районного онколога по месту жительства. Мы не будем обсуждать методы наблюдения за больными, принятые во взрослой онкологии. Что касается детской онкологии, то какая-то часть больных (как правило, по инициативе пациента или родителей) остается под наблюдением детского онколога, который осуществлял первичное лечение. На наш взгляд, это наиболее оптимальный для пациента вариант, однако, воспользоваться им могут лишь те больные, которые проживают на приемлемых расстояниях от специализированного центра. Большинство же леченных в силу разных причин (в первую очередь финансового порядка) не могут наблюдаться у лечащего врача и поступают под наблюдение районного онколога, который весьма приблизительно знает о существовании детской онкологии и, как правило, настроен достаточно пессимистично в отношении результатов лечения опухолей у детей. Впрочем, и другие специалисты общей практики или вообще ничего не знают об опухолях у детей или сомневаются в возможностях современной детской онкологии. Из своего опыта мы пришли к достаточно неутешительному заключению, что врачи общей сети не только плохо подготовлены, но и не хотят думать об онкологическом больном, и если у ребенка со злокачественной опухолью возникает какая-то непонятная ситуация со здоровьем, то все трактуется как рецидив или метастазы ранее леченной опухоли. В нашей практике был случай, когда ребенок в условиях мегаполиса погиб от банального сезонного вирусного заболевания, поскольку какое-либо лечение не назначалось, а ухудшение состояния и повышение температуры были приняты за проявление метастатического процесса в легких (рентгенограмма не выполнялась, диагноз поставлен только на основании имеющихся симптомов и осмотра участкового педиатра).

К сожалению, несмотря на большую работу отечественных онкопедиатров по пропаганде основ детской онкологии, детские хирурги, к которым чаще всего попадает ребенок с опухолью (нередко в экстренном порядке), совершают массу тактических ошибок при определении лечебной тактики (наиболее типичным является превышение объема операции). К примеру, при неходжкинской лимфоме брюшной полости хирург редко ограничивается биопсией, а стремится выполнить «радикальную», по его мнению, операцию, которая кроме вреда больному ничего не даст. Те же ошибки наблюдаются и

при рабдомиосаркомах мочевого пузыря, когда после радикальной цистэктомии, показания к которой в современных условиях минимальны, ребенок остается инвалидом. Очень слаба диагностика опухолей костей, причем весьма характерно, что вместо выполнения стандартной рентгенографии пациенту назначаются дорогостоящие исследования типа компьютерной томографии, которая по информативности не превосходит обычную рентгенографию.

К сожалению, в нашей стране в силу разных обстоятельств (недостаточное финансирование науки и клиники, отсутствие единых стандартов лечения опухолей у детей и подростков, неспособность (а, может быть, и нежелание) достаточно квалифицированных специалистов-онкопедиатров преодолеть личные амбиции и объединить усилия для развития детской онкологии) научно обоснованное наблюдение за взрослыми пациентами, лечеными в детстве от рака, практически отсутствует. Тем не менее, проблеме отдаленных последствий лечения злокачественных новообразований у детей уделяется определенное внимание: под эгидой НИИ детской гематологии (куратор – проф. Желудкова О.Г.) функционирует санаторий «Русское поле» (г. Москва), в НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ открыто и работает клиническое отделение реабилитации (руководитель – проф. Цейтлин Г.Я.) и амбулаторное научное подразделение (руководитель – проф. Моисеенко Е.И.), в Санкт-Петербурге под эгидой НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в санатории «Солнечное» функционирует детское реабилитационное отделение на 60 коек (куратор – д.м.н. Кулева С.А.). Особенностью этих отделений является жесткое ограничение возраста пациентов (принимаются дети и подростки не старше 18 лет) и, конечно же, недостаточные штаты. Безусловно, в санаториях имеются возможности воспользоваться консультацией любых «узких» специалистов, которые, к сожалению, чаще всего не обладают достаточными знаниями применительно к малоизученной проблеме отдаленных ятрогенных последствий «детского рака». Вторым немаловажным фактором является то, что в связи с неудовлетворительно поставленным учетом, а по данным В.М. Мерабишвили (2006), около 50% заболевших раком детей органами официальной статистики не регистрируются, отсутствует возможность для сравнения получаемых данных с общей популяцией – так называемый case-control. Публикации из этих центров достаточно фрагментарны и мозаичны и свидетельствуют лишь о том, что данная проблема в нашей стране еще не стала предметом серьезной научной разработки.

Как уже говорилось, целенаправленное изучение отдаленных эффектов противоопухолевого лечения, проводившегося в детском и подростковом возрасте, на Западе началось в конце прошлого столетия. Оно осуществлялось как научными группами, так и специализированными отделениями по изучению отдаленных последствий. Следует отметить некоторые особенности, присущие этим двум подходам. Если в специализированной клинике многопрофильная бригада специалистов подвергает пациента углубленному обследованию, то научные группы используют метод опросов (наиболее применяемый опросник RAND-36 – Hays R.S. et al., 1993). Преимуществом первого подхода является большая объективность получаемых данных, поскольку при углубленном клиническом обследовании выявляются и те отдаленные последствия, которые протекают бессимптомно. При использовании же второго подхода имеется возможность сконцентрировать сведения о значительно большем числе пациентов (к примеру, CCSS – Childhood Cancer Survivor Study (США) анализирует данные из 26 научных клинических центров США и Канады касательно 20304 пациентов, проживших после лечения более 5 лет и достаточно хорошо прослеженных (Robison L. et al., 2005). Авторы отмечают, что лишь 14,8% больных были утеряны из-под наблюдения, а 82% полностью заполнили опросник (в контроле эта цифра равнялась 62%). К 2005 году группой были опубликованы результаты 20 исследований (Robison L. et al., 2005), посвященных практически всем аспектам изучаемой проблемы.

Градация отдаленных последствий в зависимости от их тяжести

Первые упоминания о градации отдаленных последствий соответственно их тяжести относятся к лучевой терапии (Rubin P. et al., 1995). В 1998 году Национальным Раковым Институтом США была предложена первая версия СТС (Common Toxicity Criteria) для оценки тяжести последствий применяющихся методов терапии (лучевая терапия, химиотерапия, хирургическое пособие). Предложенная позднее вторая версия СТС достаточно проста в употреблении и применима для оценки практически всех систем организма. В качестве примера использования СТС для оценки тяжести отдаленных последствий приведем сведения о двух наиболее поражаемых органах – щитовидной железе и левом желудочке сердца.

Основным проявлением поражения щитовидной железы вследствие лечения (лучевая терапия ± химиотерапия) является гипотиреозидизм. Градации (степени) отдаленного эффекта согласно СТС v. 2 выглядят следующим образом:

- 0 – симптомы отсутствуют;
- 1 – симптомы отсутствуют, но уровень тиреотропного гормона повышен;
- 2 – имеется симптоматика и требуется заместительное лечение;
- 3 – пациенту необходима госпитализация в связи с проявлениями гипотиреоза;
- 4 – микседема, кома.

При поражении сердечно-сосудистой системы токсичность первичного лечения в первую очередь приводит к нарушениям функции левого желудочка. Градации (степени) отдаленного эффекта согласно СТС v. 2 выглядят следующим образом:

- 0 – нет симптомов;
- 1 – асимптоматическое снижение фракции выброса более, чем на 10% и менее, чем на 20% от исходного уровня и укорочение систолической фракции кровотока на 24% и более, но менее, чем на 30%;
- 2 – клинических симптомов нет, но фракция выброса ниже нормы или уменьшение фракции более, чем на 20% от исходного, укорочение систолической фракции кровотока менее, чем на 24%.
- 3 – застойная сердечная недостаточность, поддающаяся терапии;
- 4 – рефрактерная к лечению сердечная недостаточность.

В настоящее время используется 3-я версия СТС, которая предполагает выделение 5 градаций степени тяжести наблюдающегося последствия:

- 1. Слабая, чаще бессимптомная (mild).
- 2. Умеренная (moderate).
- 3. Тяжелая (severe).
- 4. Приводящая к нетрудоспособности или угрожающая жизни.
- 5. Смерть, обусловленная отдаленным последствием.

По данным М. Geenen с соавт. (2007) совпадение окончательных оценок степени тяжести отдаленного эффекта экспертами достигает 95%. Однако, те же авторы отмечают, что при первой оценке тремя экспертами совпадения отмечались только в 60% наблюдений. После того, как исследователями были обсуждены все трудные для кодирования ситуации, процент совпадений существенно повысился. Отмечено, что

наибольшие разночтения в оценках экспертов наблюдаются при 1 и 2 градациях, протекающих или бессимптомно или с минимальной клинической симптоматикой.

По данным М. Greenen с соавт. (2007) у 19,8% пациентов отдаленных последствий лечения не было, а у 74,5% наблюдается один и/или несколько нежелательных побочных эффектов. Примечательно, что у 24,6% больных выявлялось 5 и более эффектов, а у 40% пациентов отмечались 3-я, 4-я и 5-я градации тяжести отдаленного эффекта. Данное исследование выполнено на сведениях о 1362 пациентах, переживших 5-летний срок после лечения в Emma Children's Hospital, Academic Medical Center (Голландия), предпринятого в 1966-96 гг. Из 1362 пациентов 1078 обследованы в поликлиническом отделении (Out-Patient Clinic при поликлинике Late Effects Kinder Tumoren), а 107 – у педиатров или онкологов по месту жительства. Медицинские сведения о 97 пациентах получены от других практикующих специалистов. Другими словами, получены сведения об отдаленных результатах у 1284 (94,3%) из 1362 переживших 5-летний срок. Из 78 остающихся случаев в 57 наблюдениях до начала исследования зарегистрирован фатальный исход (причины смерти известны); 1,5% из всех выживших утеряны.

В других публикациях (Oeffinger K. et al., 2000) приводятся приблизительно такие же данные (табл. 3). Так, К. Oeffinger с соавт. (2000, США) наблюдали отдаленные последствия лечения у 69% обследованных, при этом у 33% отмечался один нежелательный эффект, а у 36% пациентов – два и более. Существенно, что в 30% наблюдений имели место последствия 3-4 степени согласно СТС v. 2 (4-5 степень в соответствии с СТС v. 3), т.е. угрожали жизни пациента и требовали вмешательства специалистов. Данные из Италии (Garre M.L. et al., 1994), Швейцарии (Von der Weid N. et al., 1996) и Англии (Stevens M.C.G. et al., 1998) существенно не отличаются от приводимых К. Oeffinger с соавт. (2000).

Табл. 3

Поздние эффекты, выявляемые у подростков и молодых взрослых, излеченных от рака (данные 4-х институтов разных стран)

КАТЕГОРИЯ	GARRE M.L. ET AL., ИТАЛИЯ, 1994	VON DER WEID N. ET AL., ШВЕЙЦАРИЯ, 1996	STEVENS M.C.G. ET AL., АНГЛИЯ, 1998	OEFFINGER K.C., США, 2000 (ТЕКУЩЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)
Число больных	288	30	290	96
Средний интервал (от лечения первичной опухоли до обследования), гг.	8	Не указан	14	15
Поздние эффекты, %	69	67	58	69
≥ 2 поздних	49	Не указан	32	36

эффектов, (%) пациентов)				
Система оценки	Институтская система	SPOG*	Не использована	CTC v.2
Поздние эффекты, градация ≥ 3 , % пациентов	25	Не указано	Не указано	30
Вид первичной опухоли				
ОЛЛ, %	20	37	36	29
ЛХ, %	15	10	15	15
НХЛ, %	9	17	Не указано	12
Саркомы, %	11	10	Не указано	24
Опухоль Вильмса, %	13	10	11	9
Нейробластома, %	10	6	Не указано	3
Опухоли мозга, %	6	4	11	1
Другие опухоли, %	16	6	27	7

* - SPOG – Switzerland Pediatric Oncology Group – Швейцарская педиатрическая онкологическая группа

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

Адаптировано: Oeffinger K.C., Eshelman D.A., Tomlinson G.E. et al. Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an Ambulatory Adult Setting. – Cancer. – 2000. – V. 88. – P. 1687-1695.

Примечательно, что частота поздних эффектов в разных странах была приблизительно одинаковой и колебалась в пределах 58-69%. Не было существенных различий и по первичным диагнозам пациентов, включенных в исследование.

В табл. 4 приведены сведения о хронических медицинских проблемах (поздних эффектах) у наблюдающихся пациентов, переживших 5 и более лет после лечения «детского» рака. Как следует из этой таблицы, у трети пациентов имеют место существенные или угрожающие жизни отдаленные последствия лечения, требующие вмешательства специалистов.

Табл. 4

Хронические медицинские проблемы у выживших более 5 лет после лечения в детстве злокачественных новообразований

АВТОР ПУБЛИКАЦИИ	ЧИСЛО БОЛЬНЫХ	ОДНА ПРОБЛЕМА (ЭФФЕКТ)	ДВЕ И БОЛЕЕ ПРОБЛЕМЫ	СУЩЕСТВЕННОЕ ИЛИ УГРОЖАЮЩЕЕ ЖИЗНИ ПОСЛЕДСТВИЕ ЛЕЧЕНИЯ
Stevens M.G. et al., 1988	290	58%	32%	-
Garre M.L. et al., 1994	288	69%	-	21%
Oeffinger K.C. et al., 2000	96	69%	36%	30%
Oeffinger K.C. et al., 2005	10397	67%	33%	33%

Адаптировано: Bhatia S. Cancer survivor-ship-pediatric issues. – Hematology. – 2005. – P. 507-515.

Совокупная оценка тяжести отдаленных последствий

Поскольку у пациента одновременно может наблюдаться несколько побочных эффектов разной степени тяжести (градации), для оценки их совокупного влияния было введено понятие *burden* (бремя). Как правило, выделяется 4 степени (градации) тяжести (бремени) отдаленных последствий:

низкая степень бремени (*low*) – наличие одного и более отдаленного последствия первой степени отмечается примерно у 10% пациентов;

средняя степень бремени (*medium*) регистрируется при наличии одного и более отдаленных последствий второй градации и/или одного эффекта третьей градации. Подобная тяжесть отдаленных эффектов выявляется у 40-45% больных;

высокая степень бремени (*high*) определяется при наличии двух и более последствий третьей градации или хотя бы одного эффекта четвертой градации; наблюдается у 17% пациентов;

тяжелая степень бремени (*severe*) – диагностируется у пациентов с несколькими эффектами третьей и четвертой градаций, что наблюдается примерно у 6% пациентов.

В табл. 5 приведены сведения о частоте степени бремени (*burden*) и частоте отдаленных эффектов разных градаций.

Табл. 5

Частота и тяжесть отдаленных последствий у 1264 пациентов Emma Children's Hospital/Academic Medical Center (Нидерланды)

ОТДАЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ	ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ	%
Побочные эффекты к окончанию наблюдения		
имеются	1015	74,5
отсутствуют	269	19,8
неизвестно	78	5,7
Число отдаленных эффектов		

1	258	20,1
2	183	14,3
3	144	11,2
4	114	8,9
5	94	7,3
≥6	222	17,3
Максимальная степень тяжести отдаленного эффекта		
1 – низкая (mild)	141	11
2 – средняя (moderate)	360	28
3 – тяжелая (severe)	311	24,2
4 – угрожающая жизни (fatal)	162	12,6
5 – смерть (death)	41	3,2
Бремя (burden) побочного эффекта		
низкая (low)	141	11
средняя (medium)	573	44,6
высокая (high)	220	17,1
тяжелая (severe)	81	6,3

Адаптировано: Geenen M.M., Cardous-Ubbink M.C., Kremer L.C. et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. – J.A.M.A. – 2007. – V. 297. – P. 2705-2715.

Тяжесть отдаленных последствий в зависимости от первичного метода лечения

Из методов лечения наиболее «опасным» является облучение, после которого отдаленные последствия отсутствуют лишь у 1% пациентов (после химиотерапии и хирургического лечения эти цифры равны 32% и 28% соответственно). Наибольшая частота тяжелых побочных эффектов (высокая и тяжелая степень бремени) также наблюдается после лучевой терапии (55%), существенно реже – после хирургического лечения (25%) и химиотерапии (15%).

В табл.6 приведены сведения об основных осложнениях, наблюдающихся после применения разных методов лечения, и рекомендации по мониторингу при наблюдении за лечеными.

Табл.6

Рекомендации по срокам наблюдения в катамнезе

СИСТЕМА	ПЕРВИЧНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ	ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ПОЗДНЕЕ ОСЛОЖНЕНИЕ	РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОБСЛЕДОВАНИЮ
Нейрокогнитивная функция	Облучение головного мозга, тотальное	Нейрокогнитивные дисфункции	Нейрофизиологическое обследование

(способность думать и рассуждать, выносить суждения и запоминать)	облучение тела; интратекальное введение метотрексата; использование средних и высоких доз метотрексата и цитозара		(электроэнцефалография, электронейрография, функциональная МРТ), ежегодная оценка способности к профессиональному образованию и познавательной деятельности
Сердечно-сосудистая система	Использование антрациклиновых антибиотиков Облучение грудной клетки	Кардиомиопатия; левожелудочковая недостаточность; Кардиомиопатия; левожелудочковая недостаточность; раннее развитие атеросклероза; заболевания клапанов; осложнения со стороны перикарда	Ежегодный сбор анамнеза и физикальный осмотр; ЭКГ; эхокардиограмма; оценка углеводного обмена и липидного профиля каждые 2 года; консультация кардиолога больных с жалобами; для больных с субклинической сердечной патологией – скрининговые осмотры; беременных или планирующих беременность женщин, получивших кумулятивную дозу антрациклина ≥ 300 мг/м ² или < 300 мг/м ² , но в сочетании с облучением средостения
Дыхательная система	Кармустин, ломустин, бусульфан, блеомицин Облучение легких	Пневмофиброз; интерстициальная пневмония; острый респираторный дистресс-синдром Пневмофиброз; отсроченная интерстициальная пневмония; рестриктивная/обструктивная дыхательная недостаточность	Ежегодный сбор анамнеза и физикальный осмотр; исследование легочных функций, включая спирометрию и DLCO; рентгенография органов грудной клетки
Эндокринная система	Облучение щитовидной железы; облучение гипофиза	Гипотиреозидизм (первичный и вторичный); гипертиреозидизм; дефицит гормона роста; надпочечниковая недостаточность центрального генеза; гиперпролактинемия	Ежегодный сбор анамнеза и физикальный осмотр; ежегодное определение уровня гормонов щитовидной железы (свободный Т4, ТТГ); если проводилось облучение гипофиза в дозе ≥ 40 Гр – ежегодно (в течение как минимум 15 лет) измеряется 8-часовой кортизол; при появлении галакторреи, аменореи у женщин или снижении либидо у мужчин исследуется уровень пролактина
Функции гонад (яичко, яичники)	Алкилирующие препараты; облучение гонад; хирургическая кастрация	Гипогонадизм; недостаточность гонад; бесплодие; ранняя менопауза у женщин	Ежегодный сбор анамнеза и физикальный осмотр с акцентом на наличие вторичных половых признаков и сексуальной функции; оценка гонадной функции (девочки старше 13 лет, мальчики старше 14 лет) – измерение уровня

			лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола или тестостерона; контроль уровня гормонов у пациентов с задержкой полового развития или дефицитом гормонов; дополнительно проводится исследование эякулята
Вторые опухоли	Этопозид, тенипозид; антрациклины; алкилирующие препараты Облучение (любые поля) Облучение щитовидной железы Облучение молочных желез Облучение брюшной полости	Острый миелобластный лейкоз/миелодисплазия Вторые злокачественные опухоли в зонах облучения (кожа, кости, мягкие ткани) Рак щитовидной железы Рак молочной железы Колоректальный рак	Клинический анализ крови ежегодно в течение 10 лет наблюдения Ежегодный сбор анамнеза и физикальный осмотр с перкуссией и пальпацией тканей в полях облучения Ежегодное обследование щитовидной железы Ежемесячное самообследование молочных желез; ежегодный осмотр маммолога женщин в возрасте до 25 лет, в более старшем возрасте - осмотр каждые 6 мес.; маммография с МРТ ежегодно через 8 лет после облучения или у женщин старше 25 лет независимо от срока завершения облучения Колоноскопия каждые 5 лет, начиная с 10-летнего срока после облучения или у пациентов в возрасте старше 35 лет независимо от срока завершения облучения

Список литературы

1. Колыгин Б.А., Кулева С.А. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина. // Гиппократ. С-Петербург, 2009. - С.204.
2. Кочурова Н.В., Засульская А.А., Кулева С.А., Колыгин Б.А. Результаты комбинированного лечения опухоли Вильмса у детей // Детск. онкол. – 2005. - № 5. – С. 17-23.
3. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. – СПб.: фирма Коста, 2006. – 440 с.
4. Мерабишвили В.М., Щербук Ю.А. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2009 году. Ежегодник Популяционного ракового регистра (№16) // ООО «А-ВИР», ООО «ИПК» КОСТА», Санкт-Петербург, 2010. – 224 с.
5. Bhatia S. Cancer survivorship-pediatric issues // Hematology. – 2005. – P. 507-515.
6. Dama E., Pastor G., Mosso M.L. et al. Late death among five-years survivors of childhood cancer. A population-based study in Piedmont Region, Italy // Haematologica. – 2006. – V. 91. – P. 1084-1091.
7. Garre M.L., Gaudus S., Cesana B. et al. Health status of long-term survivors after cancer in childhood // Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 1994. – V. 16. – P. 143-152.
8. Geenen M.M., Cardous-Ubbink M.C., Kremer L.C. et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer // J.A.M.A. – 2007. – V. 297. – P. 2705-2715.
9. Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M. The Rand-36-item Health Survey 1.0. // Health Econ. – 1993. – V. 2. – P. 217-227.
10. Meadows A.T., Krejmas N.L., Belasco J.B. The medical cost of cure: sequelae in survivors of childhood cancer. In: «Status of the curability of childhood cancer». Van Eysp., Sullivan M. (eds). New York, Raven Press. – 1980. – P. 263-276.
11. Oeffinger K.C., Hudson M.M. Long-term complication following childhood and adolescent cancer: foundation for providing risk-based health care for survivors // CA: A Cancer J. Clin. – 2004. – V. 54. – P. 208-236.
12. Oeffinger K.C. Longitudinal risk-based health care for adult survivors of childhood cancer // Curr. Probl. Cancer. – 2003. – V. 27. – P. 143-167.
13. Oeffinger K.C., Eshelman D.A., Tomlinson G.E. et al. Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting // Cancer. – 2000. – V. 88. – P. 1687-1695.

14. Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C.L. et al. (eds.). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000. National Cancer Institute, Bethesda, M.D., 2003.
15. Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995, National Cancer Institute of Health, National Cancer Institute, 1999. – NIH. - № 99. – P. 4649.
16. Robinson L.L., Green D.M., Hudson M. et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. Results from the Childhood Cancer Survivor Study // Cancer. – 2005. – V. 104. (Suppl. 11). – P. 2557-2564.
17. Rubin P., Constine L.S., Fajardo L.F. et al. Overview of late effects normal tissues (LENT) scoring system // Radiother. Oncol. – 1995. – V. 35. – P. 9-10.
18. Stevens M.C.G., Mahler H., Parkes S. The health status of adult survivors of cancer in childhood // Eur. J. Cancer. – 1998. – V. 34. – P. 694-698.
19. Von der Weid N., Beck D., Caflisch U. et al., Standardized assessment of late effects in long-term survivors of childhood cancer in Switzerland: results of a Swiss Pediatric Oncology Group (SWOG) Pilot Study // Int. J. Pediatr. Hematol./Oncol. – 1996. – V. 3. – P. 483-490.
20. Weiner S.L., Simone J.V., Hewitt M. et al. Childhood cancer survivorship: improving care and quality of life. Washington, DC. – Nat. Ac. Sci. – 2003. – P.32.