

Р.С. Исмаил-заде

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

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: дети, злокачественные эпителиальные опухоли, желудочно-кишечный тракт, лечение, оперативное вмешательство, химиотерапия, общая гипертермия.

Резюме. Освещено современное состояние проблемы лечения детей со злокачественными эпителиальными опухолями (ЗЭО) желудочно-кишечного тракта. Представлены результаты лечения детей с данной патологией в Республике Беларусь с 1997 по 2005 г. Всего пролечено 11 детей, 7 из них проведено радикальное хирургическое вмешательство. 1 больному со множественными метастазами в легких дополнительно провели общую гипертермию. 9 детей получили полихимиотерапию. 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 27%. Наш опыт свидетельствует о крайне агрессивном течении ЗЭО у детей. Радикальное хирургическое лечение до сих пор остается единственным эффективным методом лечения. Роль неоадьювантной и адьювантной химиотерапии при этих редких опухолях у детей неясна и требует дальнейшего изучения.

Злокачественные эпителиальные опухоли (карцинома, рак) желудочно-кишечного тракта (ЗЭО ЖКТ) выявляют у детей редко. Эти заболевания составляют от 0,8 до 6 % всех солидных опухолей детского возраста [1]. Этиология этих опухолей окончательно не известна. В литературе существуют некоторые сведения о роли инфекции *Helicobacter pylori* в развитии рака и лимфомы желудка [3, 10], по данным других исследователей нет достаточных оснований считать причиной развития рака желудка эту инфекцию [6]. Известны предраковые состояния толстого кишечника генетического происхождения — семейный аденоматозный полипоз кишечника, синдром ювенильного полипоза кишечника и синдром Peutz Jegers [8]. Описаны случаи возникновения рака ЖКТ у детей в зоне облучения по поводу предшествовавшей злокачественной опухоли, что может свидетельствовать о возможной роли ионизирующего излучения [5].

В большинстве случаев рак пищеварительного тракта у детей имеет неблагоприятный прогноз, поскольку он протекает гораздо агрессивнее, чем у взрослых, и диагностируют его чаще в далекозашедшей стадии, что объясняется, главным образом, отсутствием патогномичных симптомов для данных опухолей [1, 7, 13]. Разработка ранней диагностики ЗЭО ЖКТ, выявление контингента больных с предраковыми состояниями и их диспансеризация позволят значительно улучшить результаты лечения [1]. Мальчики почти в 2 раза чаще девочек подвержены раку ЖКТ. Морфологическая картина всех видов рака ЖКТ у детей практически одинакова и не отличается от таковой у взрослых. Чаще выявляют муцинозный рак [2, 13]. Метастазирование происходит по лимфатическим путям и гематогенно, в основном в печень. Достаточно часто отмечают имплантационные метастазы по брюшине и диссеминацию по брыжейке и петлям кишечника с развитием асцита. Оценивают соотношение дифференцированных и

недифференцированных клеток, степень инвазии опухоли в стенку пораженного органа; аденокарцином наиболее часто используют классификацию TNM.

В начальных стадиях рак ЖКТ отличается отсутствием патогномичных признаков. Важнейшие симптомы начальных стадий опухолевого заболевания можно разделить на 2 основные группы. 1-я группа — общие симптомы: ухудшение самочувствия, болевые ощущения, снижение массы тела и потеря аппетита, слабость, недомогание, быстрая утомляемость; 2-я группа — специфические симптомы для пораженного органа: потеря аппетита, расстройство пищеварения (изжога, отрыжка, вздутие живота, тошнота, рвота, понос, запор), желудочно-кишечное кровотечение, кишечная непроходимость.

Ведущее место в диагностике ЗЭО ЖКТ, кроме клинических данных, занимают рентгенологическое, эндоскопическое и ультразвуковое исследование. С помощью этих методик удается выявить точную локализацию и степень распространенности процесса. При карциномах ЖКТ радикальная резекция служит методом выбора и дает надежду на полное выздоровление [1, 4].

Цель данной работы — анализ результатов лечения детей с ЗЭО ЖКТ в Минском Республиканском научно-практическом центре детской онкологии и гематологии.

Нами проанализированы результаты лечения детей с ЗЭО ЖКТ в Республике Беларусь с 1997 по 2005 г. Всего пролечено 11 детей: 7 девочек и 4 мальчика, медиана возраста составила 12,3 года (10–15 лет). Рак толстой кишки был диагностирован у 4 детей, рак желудка — у 3, прямой кишки — у 2 и поджелудочной железы — у 2. Клинико-терапевтическая характеристика больных представлена в таблице. У 10 из 11 больных была низкодифференцированная форма рака. Высокодифференцированная аденокарцинома толстой кишки выявлена

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

у одного больного; опухоль развилась на фоне постлучевых изменений кишки (спустя 5 лет после проведенного курса лучевой терапии по поводу нейробластомы) и привела к кишечной непроходимости.

7 больным произведена радикальная хирургическая операция, а у 4 пациентов — операция носила диагностический или паллиативный характер. Послеоперационную химиотерапию (ХТ) проводили 4 детям, которым была выполнена радикальная операция, из них двоим проводили и предоперационные курсы. Трём детям с генерализованными формами ЗЭО аналогичные курсы ХТ проводили как паллиативное лечение после диагностических вмешательств. Курсы ХТ включали флуороурацил (600 мг/м² 5 дней), цисплатин (20 мг/м² 5 дней), этопозид (60 мг/м² 5 дней) и кальций фолинат (200 мг/м² 5 дней), их проводили с интервалом в 3–4 нед. Лучевая терапия на область опухоли прямой кишки (СОД 50 Гр) была проведена до операции 1 больной в режиме обычного фракционирования (по 1,8 Гр). У одного больного через 9 мес после лечения по поводу рака прямой кишки выявлены множественные метастазы в легких (рис. 1, а). В качестве salvage-терапии ему проведено 5 курсов ХТ в условиях общей управляемой электромагнитной (с частотой 13,56 МГц) гипертермии (42–43 °С — 120 мин). Все 5 сеансов общей гипертермии с ХТ (системная термимиотерапия, ТХТ) проведены на установке «Эмона» (Фрязино, Россия) под общим наркозом.

Отдаленные результаты лечения оценивали по методу Kaplan — Meier.

Больные в целом удовлетворительно перенесли хирургическую операцию. В ранний послеоперационный период у 1 больного после передней резекции прямой кишки образовался уретрально-промежностный свищ, который закрылся без хирургического вмешательства. Серьезных осложнений ХТ мы не отмечали. Практически у всех детей выявлен мукозит III степени по критериям ВОЗ. Миелосупрессия умеренная или выраженная.

ХТ привела к частичной регрессии (ЧР) у обоих больных с аденокарциномой прямой кишки. В других случаях удалось достичь лишь минимальной регрессии

(МР) или временной стабилизации. Наряду с объективным эффектом было отмечено временное уменьшение выраженности болевого синдрома у большинства больных с генерализованными формами опухолей. У больного с рецидивной опухолью после сеансов ТХТ рентгенологически определяли полное исчезновение метастазов в легких (рис. 1, б). Однако спустя 6 мес у этого больного наступило прогрессирование опухоли с поражением головного мозга. Серьезных осложнений при проведении лучевой терапии не отмечали.



Рис. 1. Множественные метастазы рака прямой кишки в легких; а — до начала ХТ в условиях общей гипертермии (ТХТ); б — после проведения 5 курсов системной ТХТ, исчезновение метастатических очагов

Таблица

Краткая клинко-терапевтическая характеристика детей с ЗЭО ЖКТ

| № | Пол | Возраст, лет | Локализация ¹ | Гистологический тип ЗЭО | pGTNM | Дата и объем операции | ХТ | Лучевая терапия | Ответ на ХТ | Исход лечения (мес) ² |
|----|-----|--------------|--------------------------|-------------------------|----------|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------|----------------------------------|
| 1 | М | 12 | ТК | Аденокарцинома | G1T2N0M0 | 20.01.1997 резекция ТК | — | — | — | Ж (107) |
| 2 | М | 11 | ПК | Аденокарцинома | G3T3N0M0 | 26.12.2000 резекция ПК | 5 курсов до и 2 после операции | — | ЧР | У |
| 3 | Ж | 13 | Ж | Перстневид рак | G3TxNxM1 | 18.12.2000 Гастроскопия биопсия | 3 курса | — | Не было | У |
| 4 | М | 10 | ТК | Аденокарцинома | G3T3N1M1 | 13.12.2000 Лапароскопия (биопсия) | 3 курса после операции | — | Не было | У |
| 5 | М | 15 | ПЖ | Аденокарцинома | G3T4N1M1 | 30.10.2002 Обходной анастомоз | — | — | — | У |
| 6 | Ж | 11 | ТК | Аденокарцинома | G3T3N0M1 | 16.05.2002 Гемиколэктомия | 5 курсов после операции | — | — | У |
| 7 | | 11 | Ж | Аденокарцинома | G3T2N1M0 | 20.05.2002 Гастрэктомия | — | — | — | Ж (42) |
| 8 | Ж | 13 | ТК | Аденокарцинома | G2T3N0M0 | 5.02.2004 Резекция ТК | 4 курса после операции | — | — | Ж (21) |
| 9 | Ж | 13 | ПК | Перстневид рак | G3T3N1M0 | 16.06.2005 Резекция ПК | 2 курса до и 3 после операции | 50 Гр до операции | ЧР | Ж (5) |
| 10 | Ж | 13 | ПЖ | Аденокарцинома | G3T4N1M1 | 18.05.2005 Биопсия шейного л/у | 3 курса | — | МР | У |
| 11 | Ж | 13 | Ж | Перстневид рак | G3T2N0M0 | 26.10.2005 Гастрэктомия | — | — | — | Ж (2) |

¹Ж — желудок, ТК — толстая кишка, ПК — прямая кишка, ПЖ — поджелудочная железа (в столбце — локализация);

²Ж — жив, У — умер, в скобках — продолжительность наблюдения, мес.

В настоящее время живы 5 из 11 больных. Сроки наблюдения составляют от 2 мес до 8 лет. Всем из наблюдаемых пациентов выполнена радикальная хирургическая операция. Бессобытийная 5-летняя выживаемость для всей группы больных составила 27% (рис. 2). Полученные данные практически не отличаются от данных других авторов [13].

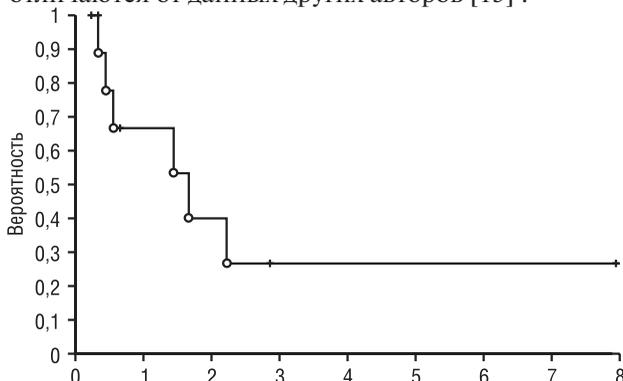


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость детей с ЗЭО ЖКТ: всего — 11, живы — 5, $S = 0,27$ se (0,13)

Роль ХТ при лечении детей с карциномами ЖКТ в настоящее время недостаточно изучена [5, 9, 12]. Единичные сообщения о применении иринотекана, митомицина-С, CCNU и BCNU в лечении колоректального рака не позволяют сделать однозначные выводы [5]. Существует некоторый опыт применения биотерапии в виде ЛАК-терапии; сочетанное использование интерлейкина-2 и ЛАК-клеток привело к полной регрессии опухоли у 1 больного и к частичной — у 2 из 26 больных раком толстой кишки с отдаленными метастазами [5]. Комбинацию химиопрепаратов (флуороурацил, кальций фолинат, интерферон альфа-2b) использовали у 13 детей с метастатическими формами колоректального рака, однако ее применение существенно не улучшило результаты лечения [13].

Таким образом, ЗЭО ЖКТ — мало изученная область клинической онкологии. В настоящее время унифицированной лечебной тактики для лечения детей с ЗЭО ЖКТ не существует. Эффективные схемы химио- и/или лучевой терапии еще не разработаны. Радикальное хирургическое вмешательство до сих пор остается единственным курративным методом лечения этой категории больных.

ВЫВОДЫ

1. ЗЭО ЖКТ у детей протекают агрессивно, и результаты лечения не утешительны.
2. Только радикальная хирургическая операция дает надежду на выздоровление.
3. Роль неoadъювантной и адъювантной ХТ при этих редких опухолях у детей неясна и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дурнов ЛА, Голдобенко ГВ. Детская онкология. Москва: Медицина, 2003: 445–7.
2. Черствой ЕД, Кравцова ГИ, Фурманчук АВ и др. Опухоли и опухолеподобные процессы у детей. — Мн.: ООО «Асар», 2002: 289–308.

3. Blanchard SS, Bauman L, Czinn AJ. Treatment of Helicobacter pylori in pediatrics. Curr Treat Options Gastroenterol. 2004; 7 (5): 407–12.

4. Carachi R, Azmy A, Crosfeld J. The Surgery of Childhood Tumors. London. Arnold. 1999. 150 p.

5. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Colorectal cancer. In: DeVita VT Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and practice of oncology. 4th ed Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 929

6. Crone J, Gold BD. Helicobacter pylori infection in pediatrics. Helicobacter 2004; 9 (Suppl 1): 49–56.

7. Dokucu AL, Ozturk H, Kiline N, et al. Primary gastric adenocarcinoma in a 2,5-year old girl. Gastric Cancer 2002; 5 (4): 237–9.

8. Durno C, Aronson M, Bapat B, et al. Family history and molecular features of children, adolescents and young adults with colorectal carcinoma. Gut 2005; 54 (8): 1146–50.

9. Harting MT, Blakely ML, Herzog CE, et al. Treatment issues in pediatric gastric adenocarcinoma. J Pediatr Surg 2004; 39 (8): 8–10.

10. Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B. Is Helicobacter pylori infection in children a risk factor for gastric cancer. Pediatrics 2001; 107 (2): 373–80.

11. Palesty JA, Wang W, Javle MM, Yang GY. Side effects of therapy: case 3. Gastric cancer after radiotherapy of pediatric Hodgkin s diseases. J Clin Oncol 2004; 22 (12): 2507–9.

12. Pizzo P, Poppack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott Company, Philadelphia. 1997. 1350 p.

13. Pratt C, Rao B, Merchant T, et al. Treatment of Colorectal Carcinoma in Adolescents and Young Adults with Surgery, 5-Fluorouracil/Leucovorin/Interferon α 2b and Radiation Therapy. Med Pediatr Oncology 1999; 3: 459–60.

MALIGNANT GASTROINTESTINAL EPITHELIAL TUMORS IN CHILDREN

R.S. Ismail-zade

Summary. *The modern state of the problem of treating children with gastrointestinal epithelial malignancies (EGM) is reviewed. Findings are presented of treating children with the above-mentioned pathology in the Belarus Republic between 1997 and 2005. Out of the total number of 11 children, 7 were subjected to radical surgery. One patient with multiple metastases to lungs was additionally exposed to total hyperthermia. Nine children were subjected to polychemotherapy. The 5-year event-free survival rate was 27%. Our experience suggests about extremely aggressive course of EGM in children. A radical surgery is still the only one efficient method for treatment. The role of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in this rare malignancies in children is obscure and needs further investigation.*

Key Words: children, epithelial gastrointestinal malignancies, gastrointestinal tract, treatment, surgery, chemotherapy, total hyperthermia.

Адреса для переписки:

Исмаил-заде Р.С.
223040, Минск, п/о Лесной
Республиканский научно-практический центр
детской онкологии и гематологии,
онкологическое отделение
E-mail: reiman1955@mail.ru