

УДК 577.1+616-006.3.04+616.008

**Ժամանակակից պատկերացումները երեխաների մոտ
սարկոմայի որոշ տեսակների ախտաճնության,
ախտորոշման ու բուժման մեթոդների և դրանց
հեռանկարների վերաբերյալ**

Ս.Ս. Դադբաշյան^{1,2}, Պ.Ա. Ղազարյան^{1,3}, Ա. Հ. Զաքարյան^{1,2}

¹ՀՀ ԱՆ Պրոֆ. Ռ. Յոլյանի անվ. արյունաբանական կենտրոն

*² Երևանի Մխիթար Հերացու անվ. պետական բժշկական
համալսարան*

*³Երևանի պետական համալսարան
0014, Երևան, Ներսիսյանի փ., 7*

Բանալի բառեր. սարկոմայի տեսակներ, Յուինգի սարկոմա, բուժում,
երեխաներ

Վերջին տարիներին փափուկ հյուսվածքի և ոսկրային համա-
կարգի չարորակ նորագոյացությունների հետերոգեն տարբեր խմբերի
մոտ կլինիկական և լաբորատոր ախտորոշման ժամանակակից մե-
թոդների օգտագործմամբ հաջողվել է առանձնացնել միանման հատ-
կություններ ունեցող ուռուցքների խումբ: Այսպես, օրինակ՝ Ասկինի
պարզ նեյրոէկտոդերմալ ուռուցքը (primitive neuroectodermal tumor-
PNET) և էսթեզիոնեյրոբլաստոման իրենց բջջագենետիկական, կենսա-
քիմիական մորֆոլոգիական, իմունահյուսվածքաքիմիական, ուռուց-
քագենետիկական և մոլեկուլային կենսաբանական բնութագրմամբ
նման են Յուինգի սարկոմային [30]:

Հատուկ ուշադրության են արժանի կողերի չարորակ ուռուցք-
ները (ԿՉՈւ), որոնք բնութագրվում են ագրեսիվ ընթացքով, հիվանդու-
թյան վաղ շրջանում մետաստազների առաջացման բարձր հաճախա-
կանությամբ և ռեցիդիվով: Երեխաների մոտ Յուինգի սարկոմայի
ուռուցքի ընտանիքը (ՅՍՈւ) կազմում են ԿՉՈւ-ի բոլոր դեպքերի մինչև
95%-ը: Մնացած 5%-ը կազմում են խոնդրոսարկոման, օստեոսար-
կոման, ֆիբրոսարկոման, ոսկորների առաջնային լիմֆոման, որոնք
երեխաների մոտ հազվադեպ են հանդիպում:

Յուինգի սարկոմայով հիվանդների կեսից ավելին 10-20 տարեկան են [4]: Հիվանդությունը տղաների մոտ 2,5 անգամ ավելի հաճախ է հանդիպում, քան աղջիկների մոտ: Հիվանդության ի հայտ գալու ռիսկը մեծանում է կմախքի ակտիվ աճման և սեռական հասունացման շրջանում [13]: Յուինգի սարկոման կլինիկորեն բնութագրվում է մշտապես աճող ցավով, ախտահարված հատվածի այտուցով և վերջույթների ֆունկցիայի խանգարմամբ: Ծայրամասային նյարդերի ներգրավումը ախտաբանության մեջ ուղեկցվում է որոշակի նյարդային ախտանշանների առաջացմամբ [23]: Մոտ 40% դեպքերում առաջնային օջախները գտնվում են կմախքի կենտրոնական (տափակ), ավելի հաճախ կոնքի ոսկրերում, կողերում, ողնաշարում: Յուինգի սարկոման 20-30% դեպքերում տեղակայվում է պրոքսիմալ վերջույթներում և 30-40% դեպքերում՝ դիստալ մասերում [17]:

Յուինգի «ատիպիկ» կամ «խոշոր բջջային» սարկոմայի դեպքում ուռուցքային բջիջները ունեն մեծ չափեր, կլոր պոլիմորֆ կորիզներ և արտահայտված նուկլեոլներ: Ֆիտոպլազման ունի մեծ չափեր և արտահայտված սահմաններ, բարձր միտոտիկ ինդեքսը կարող է լինել թվացյալ:

1969թ. առաջին անգամ երեխաների մոտ նկարագրվեց արտակամախքային Յուինգի սարկոման (Ադյուսակ), որպես պարավերտեբրալ կլոր բջիջներով ուռուցք, որն առաջանում է փափուկ հյուսվածքներում և չի ուղեկցվում հարևան ոսկորների ախտահարմամբ: Ուռուցքը կարող է ի հայտ գալ ցանկացած տարիքում, ավելի հաճախ կյանքի 2-3-րդ տասնամյակում, երկու սեռի մարդկանց մոտ հավասարաչափ: Հաճախ այն տեղակայվում է պարավերտեբրալ շրջանում (ներառելով կրծքավանդակի պատը), որովայնից դուրս՝ հետին միջնապատում և ստորին վերջույթներում: Ուռուցքը հարուստ է անոթներով, կազմափոխված հատվածներում ունի հաստ պատեր, իսկ գալարուն անոթների առկայությունը բերում է հեմանգիոպերիցիտոմայի կամ չարորակ հեմանգիոէնդոթելիոմի կառուցվածքի նմանեցմանը: Կոլագենային և ռետիկուլային թելիկները ձևավորվում են ուռուցքը մասերի բաժանող ֆիբրոզային միջնորմում: Ուռուցքային բջիջներում՝ հատկապես ուռուցքի ծայրամասային մասերում պարունակվում է գլիկոգեն [6,21]:

PNET (primitive neuroectodermal tumor) հավաքական տերմին է, որը ներառում է նոզոլոգիական ձևերի շարք. Ասկինի ուռուցք, էսթեզիոնեյրոբլաստոմա և ծայրամասային պարզ նեյրոէկտոդերմալ ուռուցք [1,3]: Ծայրամասային պարզ նեյրոէկտոդերմալ ուռուցքը (Ադյուսակ) հանդիպում է 20 տարեկանից փոքր մարդկանց մոտ, ընդ որում հիվանդների 75%-ը կանայք են: Ուռուցքը հաճախ տեղակայված

է լինում նստատեղի հատվածում, ազդրի վերին երրորդական մասում և վերին վերջույթներում:

Աղյուսակ

ՅՄՈւ-ի ուռուցքային հյուսվածքի մանրադիտակային բնութագրիչները

Սարկոմայի անվանումը	Ուռուցքային հյուսվածքի բնութագրիչներ
	մանրադիտակային
Յուինգի սարկոմա	փոքր կլոր կամ օվալաձև բջիջներ, բազոֆիլային նուկլեոլների միջոցով արտահայտված կորիզ, անգույն, ոչ արտահայտիչ սահմաններով ցիտոպլազմա
Արտակմախքային Յուինգի սարկոմա	խոշոր կլոր կամ օվալաձև մոնոմորֆ բջիջներ, ցրված քրոմատինով կորիզներ, ցիտոպլազման աղքատիկ է և ունի վատ ուրվագծված սահմաններ
PNET	փոքր կլոր կամ օվալաձև մոնոմորֆ բջիջներ, մեծ չափի կորիզ, PAS ռեակցիան բացասական է
Ասկինի սարկոմա	միջին կլոր կամ օվալաձև մոնոմորֆ բջիջներ, մեծ չափի կորիզ, PAS ռեակցիան բացասական է
Էսթեզիոնեյրոբլաստոմա	ուռուցքների տարբերակման մակարդակից կախված լինում են 3 տիպի կառուցվածքներ. 1) Էսթեզիոնեյրոցիտոմա 2) Էսթեզիոնեյրոբլաստոմա 3) Էսթեզիոնեյրոէպիթելոմա

Դեռևս 1970-ական թթ. Ասկինը [10] նկարագրեց կրծքավանդակի պատի ուռուցքի մի քանի դեպք, որը ներկայումս հայտնի է Ասկինի ուռուցք անվանումով: Այդ ուռուցքի կլինիկական պատկերը պայմանավորված է կրծքավանդակի շրջանում տարածված, ինչպես նաև թոքերի, պլերայի, կրծքավանդակի պատի ախտաբանական պատկերում ներգրավված մեծ ուռուցքային գոյացություններով (Աղյուսակ): Վաղ շրջանում հիվանդությունը զարգանում է առանց ախտանիշների դրսևորման: Ավելի ուշ դիտվում է պլերալ արտահոսություն, շնչառության անբավարարություն, արյունախիտում, ինքնաթունավորման երևույթներ [8]:

Էսթեզիոնեյրոբլաստոման (Աղյուսակ) նեյրոէկտոդերմալ ուռուցք է, որը գտնվում է քթմաշանում և կլինիկորեն ի հայտ է գալիս շնչառության խանգարմամբ, քթից արյունահոսությամբ, քթարմատի այտուցմամբ, երբեմն նաև հոտառության խանգարմամբ [11]:

Ժամանակակից պատկերացումների համաձայն ուռուցքի վերջնական ախտորոշման համար էլնում են Յուինգի սարկոմայի և PNET-ի մորֆոլոգիայի առանձնահատկություններից: Վերջիններիս բջիջների բնորոշ է վիմենտինի էքսպրեսիան: Սակայն, ի տարբերություն Յուինգի սարկոմայի, PNET-ը բնութագրվում է հստակ նեյրոէկտոդերմալ տարբերակումով, որը արտահայտվում է նեյրոսպեցիֆիկ էնոլազի էքսպրեսիայով, սինապտոֆիզինով, CD57, S-100-ով, ինչպես նաև Leu-7-ով [9]:

Յուինգի սարկոման բջջագենետիկորեն բնութագրվում է t(11;22) (q24;q12) դարձելի տրանսլոկացիայով [14]: 11-րդ քրոմոսոմում գտնվող FLI1 գենը կապվում է 22-րդ քրոմոսոմի EWS գենի հետ, ինչի արդյունքում ստացվում է FLI1/EWS ընդհանուր գենը:

Յուինգի սարկոմայով հիվանդների 85%-ի մոտ հանդիպում է տրանսլոկացիայի տվյալ ձևը: ԴՆԹ-ի կլոնավորված հաջորդականությունները թույլ են տալիս հայտնաբերել Յուինգի սարկոմայի քիմերային գենը, որը ստացվել է t(11;22) (q24;q12) դարձելի տրանսլոկացիայի ժամանակ [12]: Այդ դեպքում առաջացած օլիգոնուկլեոտիդային հաջորդականությունների խախտումը բերում է ուռուցքային բջիջների մահվան, որն էլ կարող է դիտվել որպես Յուինգի սարկոմայի թերապևտիկ բուժման մեթոդների կատարելագործման գործոն [27]:

Յուինգի սարկոմայի ժամանակ t(11;22) տրանսլոկացիայից բացի հանդիպում է (մոտ 10% դեպքերում) 21 և 22-րդ քրոմոսոմների միջև ընթացող այլընտրանքային տրանսլոկացիա՝ t(21;22): Վերջերս հայտնաբերվել է տրանսլոկացիայի ևս մեկ ձև՝ t(7;22)(p22;q12), որը նկարագրվել է Յուինգի սարկոմայի դեպքում: Բացի դրանից Յուինգի սարկոմայի բջիջներում հայտնաբերվել են բջջագենետիկ խանգարումներ՝ t(1;16), der(16) t(1;16) 1q մասնիկի տրիսոմիա, der(16) t(1;16) (q21;q13) [14], 8-րդ քրոմոսոմի տրիսոմիա [18]:

Հիվանդության զարգացման ընթացքը գնահատելու համար մինչ բուժումը և բուժումից հետո իրականացվում է համակարգչային և մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիա, որպեսզի բացահայտվի ուռուցքի զարգացման փուլը և նրա զարգացման դինամիկան [5]:

Բուժման արդյունքները շատ հաճախ կախված են ուռուցքի տարածվածությունից: Սովորաբար հետազոտողները առանձնացնում են PNET-ի տեղակայված և տարածված ձևերը նշանակելով M0 և M1: Հիվանդների խմբավորումը ըստ փուլերի առաջարկվել է ԱՄՆ-ի Ազ-

զային ուռուցքաբանական ինստիտուտի կողմից: I փուլ՝ առանց մետաստազների, առաջնային օջախի տրամագիծը < 5 սմ (հնարավոր է ամբողջությամբ հեռացվի), II փուլ՝ նման է նախորդին, բայց ուռուցքի մանրադիտակային տարրեր են մնում, III փուլ՝ ուռուցքը > 5 սմ (վիրահատելի չէ), IV փուլ՝ հայտնաբերվում են փոքր մետաստազներ: Ուռուցքի հեռացումից հետո ռեցեդիվները բավականին բնորոշ են և հաճախ տեղակայվում են վիրահատական գոտում և թոքերում: Կմախքում, գլխուղեղում, երիկամներում երբեմն հայտնաբերվում են մետաստատիկ օջախներ [7]:

Հիվանդների 10-20%-ի մոտ հնարավոր է իրականացնել ուռուցքի ռադիկալ հեռացում [7]:

Չնայած շատ հեղինակներ նշում են քիմիոթերապիայի նկատմամբ ուռուցքների ցածր զգայունությունը, այնուհանդերձ որոշ հիվանդների մոտ հաջողվում է հասնել ուռուցքային պրոցեսի մասնակի ռեմիսիայի կամ վերջին հաշվով՝ կայունացման [7,19]:

ՅՄՈւ-ի բարձր զգայունությունը ճառագայթային բուժման նկատմամբ հաստատվել է J. Ewing-ի (Յուինգի) կողմից, որը հանդիսանում է այդ հիվանդության առաջին հետազոտողը և բնութագրողը [28]: 50-60 Գր գումարային դոզայով ճառագայթային բուժումը (ՃԲ) երկար ժամանակ (անցյալ դարի 20-60-ական թթ.) համարվել է ԿՉՈւ-ի բուժման միակ մեթոդը: Այն դեպքերում, երբ Յուինգի սարկոման տեղակայված է կողերում, ելնելով ստորեւ ներկայացված պատճառներից, համապատասխան վիրահատական միջամտություն չէր կիրառվում.

1. Չնայած ՃԲ-ի բարձր դոզաների կիրառմանը հազվադեպ էր հաջողվում ուռուցքի չափերը փոքրացնել և իրականացնել վիրահատություն,
2. ՃԲ-ի ավարտից անմիջապես հետո հաճախ դիտվում էր ուռուցքի չափերի արագ վերականգնում,
3. XX դարի առաջին կեսին երեխաների մոտ տեխնիկապես հնարավոր չէր իրականացնել կրծքավանդակի պատի ընդարձակ մասնահատում:

Ինտենսիվ թերապիայի և վիրաբուժական մեթոդների կատարելագործումը հնարավորություն տվեց իրականացնել կողերում տեղակայված ուռուցքների վիրահատություններ, սակայն նույնիսկ ՃԲ-ից հետո վիրահատության միջոցով ուռուցքի հեռացման փորձերը վատ ավարտ են ունենում: Հատկանշական է, որ վիրահատական նյութերի հյուսվածքաբանական հետազոտությունների ժամանակ գործնականում՝ 100% դեպքերում, հայտնաբերվում են տեղային ռեցիդիվների զարգացմանը նպաստող ուռուցքային բջիջներ, ինչպես նաև մեծ թվով տեղային և մետաստատիկ ռեցիդիվներ [15]: Մոնոքիմիոթերապիան,

հետագայում ցիտոստատիկների կոմբինացված կիրառումը ՅՄՈւ-ով երեխաների մոտ տվեց բուժման արդյունավետության բարձրացում: Առանց ռեցիդիվների կենսակայունությունը (ԱՌԿ) 10%-ից բարձրացավ մինչև 40-70%: Կատարված հետազոտություններով հաստատվել են ՅՄՈւ-ի բուժման ակտիվ ցիտոստատիկներ՝ վինկրիստին, դակտինոմիցին, ադրիամիցին: Բոլորի կողմից ընդունվեց VAC (վինկրիստին+ադրիամիցին+ցիկլոֆոսֆամիդ) կոմբինացիան, որի մեջ հաճախ ներառում են նաև դակտինոմիցինը [15,20]: Այդ հետազոտություններով էլ հաստատվեց բարձր դոզաներով ցիտոստատիկների ցիկլային պոլիքիմիոթերապիայի (ՊՔԹ) կիրառման արդյունավետությունը (բուժման կուրսերի միջև ընկած ժամանակահատվածը 3 շաբաթ է)՝ ստանդարտ դոզայով պրեպարատների ամեն շաբաթ նշանակումների համեմատ: Սակայն վերջույթներում ՅՄՈւ-ի առանցքային կմախքի (կոնքոսկր, ողեր, կողեր, ուս, անրակ) ախտահարման ժամանակ ԱՌԿ-ի ցուցանիշը ցածր է [15,20,28]: Հիմք ընդունվեցին Յուինգի սարկոմային բնորոշ հետևյալ հիմնական առանձնահատկությունները.

1. Մեծ չափի (100-200 սմ³) ուռուցքի բարձր հաճախականություն, որով զիջում են միայն կոնքոսկրի ՅՄՈւ-ին [26]:
2. Ուռուցքի տեղակայումը սրտի, թոքերի, ստոծանու, երիկամի, ողերի շրջանում տեխնիկապես դժվարեցնում է վիրահատական միջամտությունը և ՃԲ-ի անցկացումը: Որոշ հետազոտողներ [2,20,26] ընդգծում են, որ անգամ կրծքավանդակի պատի, ստոծանու, թոքերի և սրտապարկի մեծ ռեզեկցիայի պայմաններում չէր հաջողվում ուռուցքի ռադիկալ հեռացում: Քննարկվում են հյուսվածքների վրա ՃԲ-ի ախտահարող ազդեցության որոշ հիմնախնդիրներ՝ կապված զարգացող բարդության (կարդիոմիոպատիա, պսակային զարկերակների կարծրացում, թոքերի ֆիբրոզ և այլն) հետ:
3. Նկարագրված դեպքերում պլևրալ խոռոչի առկայությունը ապահովում է նրանում պատվաստման ճանապարհով ուռուցքային բջիջների տարածումը: Այդ դեպքում անհնար է դառնում ռադիկալ վիրահատություն իրականացնել: ՊՔԹ-ի ստանդարտ ռեժիմի կիրառումը թույլ չի տալիս ապահովել պլևրալ հեղուկում ուռուցքային բջիջների ոչնչացման համար ցիտոստատիկների բավարար կոնցենտրացիա:

Պլևրալ խոռոչում հիվանդության վերահսկման միակ միջոց է համարվում ՃԲ-ի իրականացումը ամբողջ հեմիտորաքսով մեկ:

Երեխաների մոտ ՅՄՈւ-ի խնդիրների բուժմանը նվիրված առաջին աշխատանքները ներկայացվել են P. R. Thomas-ի աշխատություններում [28]: 1973-1978թթ. IEES-I (ԱՄՆ) հետազոտման շրջանակ-

ներում գնահատվել են ՅՄՈւ-ով 36 հիվանդների բուժման արդյունքները, երբ դիտվել է ռադիկալ վիրահատությունների իրականացման ցածր հաճախականություն (25 վիրահատվածներից 8-ը, 32%), որը թույլ է տալիս վիրահատության իրականացումը ՊՔԹ-ից առաջ: Հատկանշական է, որ "second look" տիպի կրկնվող վիրահատություններ չեն կատարվել: ՃԲ իրականացվել է կողի ամբողջ երկարությամբ, ինչպես կրծքավանդակի պատի վիրահատության դեպքում: Տեղային վերահսկման նման մոտեցման դեպքում նկատվել է ոչ մետաստատիկ ռեցիդիվների բարձր հաճախականություն՝ 5 (20%), այդ թվում 4 (16%) տեղային և 1 (4%) ռեգիոնալ (ռեցիդիվ պլերալ դաշտում): ՅՄՈւ-ի մետաստատիկ ձևերը ունեցել են մահացու ելք: ՅՄՈւ-ի տեղային տարածվածության ձև ունեցող հիվանդների բուժման արդյունքները լավ են ստացվել: 5-ամյա ԱՌԿ-ը կազմում է 50%, ինչը կարող է բացատրվել հիվանդների փոքր թվով: Հետազոտություններում նկատվել է ՃԲ բարդացման բարձր հաճախականություն: Բերվել են J.L. Grosfeld-ի [15] և աշխատակիցների տվյալները 1974-1987 թթ. James Whitcomb Riley (ԱՄՆ) մանկական հիվանդանոցում ՅՄՈւ-ով 7 երեխաների բուժման արդյունքների մասին: Բոլոր հիվանդները անցել են կոմբինացված տեղային վերահսկում (վիրահատություն + ՃԲ), իսկ վիրահատությունը իրականացվել է ՊՔԹ-ից առաջ: Վիրահատությունը իր մեջ ներառում է ախտահարված կողերի պարտադիր հեռացում (էկզարտիկուլյացիա), ինչպես նաև հարևան կողերի/կրծքավանդակի պատի ռեզեկցիա: Բոլոր դեպքերում կիրառվել է սինթետիկ նյութերով կոմբինացված պրոթեզային պլաստիկա (Marlex, Prolen, Gortex): Հեղինակների կարծիքով ամենալավ արհեստական նյութը Gortex-ն է: Վիրահատությունից և ՃԲ-ից հետո ի հայտ է գալիս արտահայտված սկոլիոզ, որը հիվանդների 28%-ի մոտ պահանջում է վիրահատական շտկում: Տեղային ռեցիդիվներ չեն եղել, իսկ հիվանդների 6-ամյա ԱՌԿ-ը կազմում է 57%:

Հետաքրքիր են նաև B. Rao-ի [22] կողմից հրատարակված 1971-1986 թթ.-ին St Jude Children Research Hospital-ում (ԱՄՆ) ՅՄՈւ-ով 23 հիվանդ երեխաների բուժման արդյունքները: Նախավիրահատական ՊՔԹ իրականացրել են հիվանդների 30%-ի մոտ: Հեղինակները ուսումնասիրել են ինտենսիվ ՊՔԹ-ի արդյունքները 14 երեխաների մոտ: Ցիտոստատիկների մեծ դոզաների ներմուծումը թույլ տվեց 4 հիվանդների մոտ հրաժարվել կրծքավանդակի պատի ռեզեկցիայից և սինթետիկ նյութերով պլաստիկայից, իսկ 8 հիվանդների մոտ՝ ՃԲ-ից, դրանով իսկ փոքրացնելով բարդությունների զարգացման հաճախականությունը (սկոլիոզ, թոքերի ֆիբրոզ, կարդիոմիոպատիա): Կողերի հետին մասի ախտահարման դեպքում իրականացվում է նրա էկզար-

տիկուլյացիա, իսկ առջևի հատվածի ախտահարման ժամանակ՝ կողի ռեզեկցիա մինչև հետին ենթամկանային գծի պրոեկցիան: Այդ պայմաններում տեղային ռեցիդիվներ չեն եղել, տեղակայված ՅՍՈւ-ով հիվանդ երեխաների 5-ամյա կենսակայունության տոկոսը առանց ռեցիդիվների՝ ԱՌԿ հասել է մինչև 100%, իսկ մետաստազների առկայության դեպքում՝ 50%:

Այլ գիտնականների [20] 1918-1991 թթ. ժամանակահատվածին վերաբերող առանց մետաստազների ՅՍՈւ-ով բուժման տվյալներով՝ 31 հիվանդներից 23-ի մոտ բուժումը իրականացվել է ըստ CESS86-ի ինտենսիֆիկացված արձանագրությունների (պրոտոկոլների), որտեղ ցիկլոֆոսֆամիդը փոխարինվել է իֆոսֆամիդով: Բոլոր հիվանդների մոտ իրականացրել են նախափրահատական ՊՔԹ: Ըստ այդ հեղինակների՝ միանգամայն բավարար էր համարվում կողերի/կրծքավանդակի պատի վիրահատությունը, սակայն ռադիկալ վիրահատություն հնարավոր է իրականացնել միայն հիվանդների 57,6%-ի մոտ: Վիրահատված հիվանդների խմբում դիտվել է 7 (26,9%) տեղային ռեցիդիվներ, իսկ ԱՌԿ-ը կազմել է 61%: Կանխորոշիչ գործոնների ուսումնասիրություններով հաստատվել է, որ կողերի հետին մասում տեղակայված ուռուցքով և ախտահարված կողերով հիվանդների մոտ կանխատեսումները բարեհաջող չեն:

Հետաքրքիր են նաև N. Sirvent-ի [27] խմբի կողմից 1984-1997 թթ.-ին SFOP (EW84, EW88, EW93, Ֆրանսիա) իրականացված առանց մետաստազների ՅՍՈւ-ով 57 հիվանդների բուժման տվյալները: ՊՔԹ-ի տարբեր ծրագրերով բուժման իրականացումը տվել է այլ պատկեր: Նրանց կողմից EW93 արձանագրության շրջանակներում իրականացվել է բարձր դեղաչափային ՊՔԹ՝ ծայրամասային ցողունային բջիջների աուտոփոխպատվաստման հետ միասին: Ինդուկտիվ ՊՔԹ-ն իրականացրել են հիվանդների 91%-ի մոտ: Կատարվել է 55 վիրահատություն, 5-ը՝ ՊՔԹ-ից առաջ (բոլորը՝ ոչ ռադիկալ), 50-ը՝ ՊՔԹ-ից հետո (20%-ը՝ ոչ ռադիկալ): Ոչ ռադիկալ վիրահատությունների դեպքում իրականացվել է հետվիրահատական ՃԲ: Դիտվել է 12 (22%) տեղային ռեցիդիվներ, իսկ 10-ամյա ԱՌԿ-ը կազմում է 62%: Բացահայտվել է անբարեհաջող կանխորոշման մեկ գործոն՝ ցածր կամ միջին բուժական պաթոմորֆոզ, որի առկայության դեպքում հիվանդների 10-ամյա ԱՌԿ-ը կազմում է 39%: Պարզվել է, որ պլևրալ հեղուկի բջջաբանական հետազոտությունների ժամանակ մեծածավալ պլևրիտի և/կամ ուռուցքային բջիջների բացահայտման դեպքում անհրաժեշտ է ՃԲ: Տեղային տարածվածությամբ ՅՍՈւ-ով հիվանդների 15,7%-ի մոտ հայտնաբերվել են տեղային ռեցիդիվներ:

Ըստ R.C. Shamberger-ի և համահեղինակների [24-26]՝ պետք է

կիրառել վիրաբուժական հատուկ մոտեցում: Կողերի Էկզարտիկուլյացիան կատարել այնպես, որ ՅՄՈւ-ի դեպքում ոսկրածուծի ամբողջ դաշտը դիտվի որպես ուռուցքային բջիջների տարածման տեղամաս, որի հետ կապված գոյություն ունի «ցատկող» և skip-մետաստազների բարձր ռիսկ [24]: Հեղինակները [25] տվյալներ են ներկայացնում նաև առանց մետաստազների ՅՄՈւ-ով 98 հիվանդների բուժման վերաբերյալ: Կիրառել են ինտենսիվ ՊՔԹ՝ իֆոսֆամիդ+էտոպոզիդ համակցումով: Նման համակցումը ԱՌԿ-ը բարձրացրել է մինչև 64%: Նախավիրահատական ՊՔԹ կիրառվել է հիվանդների 72%-ի մոտ, ինչն էլ թույլ է տվել իրականացվող ռադիկալ վիրահատությունների քանակը մեծացնել մինչև 77%: Հետվիրահատական ՃԲ-ն անհարաժեշտ էր նախավիրահատական ՊՔԹ անցած հիվանդների 40%-ին, իսկ 70,8% դեպքերում, երբ վիրահատությունը իրականացվել է մինչ ՊՔԹ-ն ($p=0,016$): 5-ամյա ԱՌԿ-ը կազմում է 56%: Հեղինակները հաստատում են ինդուկտիվ ՊՔԹ-ից հետո վիրահատության անհրաժեշտությունը:

Վերոհիշյալ աշխատանքների արդյունքների ամփոփումից հետևում է, որ հեղինակների մեծ մասի կարծիքով ՅՄՈւ-ով հիվանդ երեխաների մոտ անհրաժեշտ է իրականացնել նախավիրահատական ՊՔԹ, այնուհետև՝ ախտահարված կողերի ամբողջությամբ հեռացում: Դեռևս լիովին մշակված չէ մետաստազներով հիվանդ երեխաների բուժման ստրատեգիան՝ այդ ոլորտում մեծ կլինիկական նյութի հիման վրա բազմակողմանի հետազոտությունների արդյունքների բացակայության պատճառով:

Поступила 26.03.13

Современные представления о патогенезе, методах диагностики, терапии некоторых видов сарком у детей и их перспективах

С.С. Дагбашян, П.А. Казарян, А.Г. Захарян

В обзоре представлены современные литературные данные о патогенезе, диагностике и перспективах лечения некоторых видов сарком Юинга у детей. Даны рекомендации к применению эффективных методов их терапии. Однако в связи с малым числом наблюдений оптимальных программ лечения злокачественной опухоли ребер детского возраста не существует, требуется дальнейшее изучение данной проблемы.

Modern conceptions on the pathogenesis, methods of diagnosis, treatment and their perspectives at Ewing's sarcoma in children

S.S. Daghbashyan, P.A. Ghazaryan, A.H. Zakaryan

The review presents the current literature data about pathogenesis, diagnosis and treatment perspectives of Ewing's sarcoma in children. Recommendations for application of effective methods of therapy are given. However, an optimal treatment program for malignant tumors of ribs in children has not been developed yet due to a small number of observations.

Գրականություն

1. Алиев М.Д., Мехтиева Н.И., Бохан Б.Ю. Факторы прогноза саркомы мягких тканей. *Вопр. онкол.*, 2005, 46 (3), с. 47–52.
2. Глеков И.В., Иванова Н.М., Пашков Ю.В. и др. Лучевая терапия в комплексном лечении саркомы Юинга у детей. Тезисы докладов III съезда детских онкологов России. М., 2004.
3. Давыдов М.И., Мачаладзе З.О., Полоцкий Б.Е. и др. Мезенхимальные опухоли средостения (обзор литературы). *Сибирск. онкол. журнал*, 2008, 1 (25), с. 64–74.
4. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И. *Детская онкология*, М., 1997.
5. Карташова О.М., Анненкова И.В., Карташов М.В. Лучевая диагностика периферической примитивной нейроэктодермальной опухоли у детей. *Детская больница*, 2010, 3, с. 47–52.
6. Краевский Н.А., Смольянинникова А.Г., Саркисова Д.С. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. М., 1993, т.1, с. 338-339; 433-436.
7. Кузьмин И.В. Незрелая периферическая нейроэктодермальная опухоль. М., *Онкология легких*. 2008. <http://www.remedium.ru/drugs/doctor/oncology/detail.php>.
8. Махсон А.Н., Попов М.С., Кузьмин В.П. и др. Незрелая периферическая нейроэктодермальная опухоль (Аскина) 2012. <http://www.ikzm.narod.ru/new/pnet.htm>
9. Семенова А.И. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика. *Практ. онкол.*, 2010, 11, (1), с. 45–52.
10. Askin F.B., Rosai J., Sibley R.K. et al. Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood: a distinctive clinicopathology entity of uncertain histogenesis. *Cancer*, 1979;43:2438-2451.
11. Banerjee A.K., Sharma B.S., Vashista R.K. et al. Intracranial olfactory neuroblastoma: evidence for olfactory epithelial origin. *J. Clin. Patol.*, 1992;45:299-302.
12. Dellattre O., Zucman J., Plougastel B. et al. The Ewing family of tumors - A subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *Nature*, 1992;359:162-165.
13. Dos Santos Silva I., Swerdlow A.J. Sex differences in the risks of hormone-dependent cancers. *Am.J.Epidemiol.*, 1993; 138: 10-28.
14. Douglass E.C., Valentine M., Green A.A. et al. t(11;22) and other chromosomal rearrangements in Ewing's sarcoma. *JNCI*, 1986; 77:1211-1215.
15. Grosfeld J.L., Rescorla F.J., West K.W. et al. Chest wall resection and reconstruction for malignant conditions in childhood. *J. Ped. Surg.*, 1988, Vol. 23, 7, p. 667–673.
16. Huvois A.G. Bone tumor. Diagnosis, treatment and prognosis. Saudenders. Philadelphia, 1991.

17. *Jurgens H., Exner U., Gadner H. et al.* Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European cooperative trial. *Cancer*, 1988;61:349-357.
18. *Mugneret F., Lizard S., Aurias A. et al.* Chromosomes in Ewing's sarcoma. II. Nonrandom additional changes, trisomy 8 and der(16)t(1;16). *Cancer Genet.Cytogenet.*,1988;32:239-245.
19. *Neef H.* The role of surgery in diagnosis and treatment of mediastinal malignance. *Lung*, 2010; 168, (Suppl 1): 1153–61.
20. *Ozaki T., Lindner N., Hoffmann A. et al.* Ewing's sarcoma of the ribs. A report from the Cooperative Ewing's sarcoma Study. *Eur. J. Can.*, 1995, Vol. 31A, 134/14, p. 2284–2288.
21. *Perentes E., Rubinstein L.J.* Immunohistochemical recognition of human neuroepithelial tumors by anti-Leu 7 (HNK-1) monoclonal antibody. *Acta Neropathol.(Berl.)*, 1986;69:227-233.
22. *Rao B., Ann Haves F., Thompson E.I. et al.* Chest wall resection for Ewing's sarcoma of the rib: an unnecessary procedure. 1988. Updated in 1995. *Ann. Thorac. Surg.*, 1995, Vol. 60, 5, p. 1454–1455.
23. *Rosen G.* Management of malignant bone tumors in children and adolescents. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1976;23:183-213.
24. *Shamberger R., Grier H.* Ewing's sarcoma. Primitive neuroectodermal tumor of the chest wall. *Sem. Ped. Surg.*, 2001, Vol. 10, 3, p. 153–160.
25. *Shamberger R., LaQuaglia M., Gebhardt M. et al.* Ewing's sarcoma. Primitive neuroectodermal tumor of the chest wall: impact of initial versus delayed resection on tumor margins, survival, and use of radiation therapy. *Ann. Surg.*, 2003, Vol. 238, 4, p. 563–568.
26. *Shamberger R.C., LaQuaglia M.P., Krailo M.D. et. al.* Ewing sarcoma of the rib: results of an Intergroup study with analysis of outcome by timing of resection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2000, Vol. 119, 6, p. 1154–1161.
27. *Sirvent N., Kanold J., Levy C. et al.* Nonmetastatic Ewing's sarcoma of the ribs: the French Society of pediatric oncology experience. *Eur. J. Can.*, 2002, Vol. 38, p. 561–567.
28. *Thomas P.R., Foulkes M.A., Gilula L.A. et al.* Primary Ewing's sarcoma of the ribs: a report from the Intergroup Ewing's sarcoma Study. *Cancer*, 1983, Vol. 51, p. 1021–1027.
29. *Toretsky J.A., Connell Y., Neckers L. et al.* Inhibition of EWS-FLI-1 fusion protein with antisense oligodeoxynucleotides. *J.Neurooncol.*,1997 Jan;31(1-2):9-16.
30. *Workman M.L., Soukup S.W., Neely J.E. et al.* Biologic characteristics of four Ewing's sarcomas. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1985;15:215-225.