

ОТ РЕДАКЦИИ



Уважаемые коллеги!

В первом выпуске рубрики «Прогресс в детской гематологии-онкологии в XXI веке» мы приводим статью нашего коллеги и выдающегося ученого в области детской онкологии – Карлоса Родригеза-Галиндо. Данный всеобъемлющий труд рассказывает об основных проблемах на пути развития детской гематологии-онкологии в мире и в особенности в странах с низким и средним уровнем доходов, куда в последние годы не входит Российская Федерация. Однако большинство проблем, описанных в статье, относится и к нашей стране. В рамках региональной деятельности Национального общества детских гематологов и онкологов по совместным проектам «Дальние регионы» и «Лечим вместе» мы стараемся реализовывать образовательный подход, о котором говорится в данной статье, но нам предстоит еще многое сделать в контексте организационных изменений в службе детской гематологии-онкологии на региональном и федеральном уровнях. Надеемся, что данный обзор будет одним из элементов, который пойдет в «копилку» знаний региональных и федеральных лидеров-организаторов здравоохранения.

Глобальные достижения в детской онкологии*

К. Родригез-Галиндо^{1,2}, П. Фридрих^{1,2}, Л. Моррисси¹, Л. Фрейзер^{1,2}

¹Отдел гематологии-онкологии Детского центра рака и заболеваний крови Дана-Фарбер, Бостон, Массачусетс, США;

²отделение педиатрии Медицинской школы Гарвардского университета, Бостон, Массачусетс, США

Контакты: Карлос Родригез-Галиндо carlos_rodriguezgalindo@dfci.harvard.edu

Авторы перевода:

К.И. Киргизов, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, К.В. Добреньков, С.Р. Варфоломеева

Цель данного обзора. Снижение детской смертности является одним из вызовов начала тысячелетия; для достижения этой цели в странах низкого и среднего уровня доходов появилась необходимость формирования программ для снижения бремени неинфекционных заболеваний, включающих злокачественные новообразования.

Опубликованные данные. Около 200 000 детей и взрослых по всему миру заболевают раком каждый год; около 80 % из них живут в странах с низким и средним уровнем доходов, в которых летальность от данного недуга достигает 90 %. Отсутствие работающих популяционных канцер-регистров в данных странах ограничивает получение информации по эпидемиологии. Однако доступные данные позволяют говорить о том, что вариации в уровне заболеваемости могут быть обусловлены не только генетическими факторами, но и условиями окружающей среды, что может служить ключом к пониманию проблемы. Исход болезни у детей с онкологическим заболеванием в странах с низким и средним уровнем доходов определяется поздней диагностикой, неправильно установленными диагнозами, высоким уровнем беспризорности, преобладанием плохого питания и другими коморбидными факторами. Кроме того, существует проблема неоптимальной сопроводительной терапии и паллиативной помощи, а также лимитированного доступа к патогенетической терапии. Инициативные интегрированные образовательные программы для медицинских работников и сотрудников, работающих в исследовательских проектах, доказали свою успешность на региональном уровне. Кроме того, были разработаны программы по интенсивному внедрению новых лечебных стандартов на основании местной специфики.

Резюме. Детские онкологические заболевания являются одной из проблем в странах с низким и средним уровнем доходов; глобальные инициативы, направленные на лечение данной группы заболеваний и контроль их распространения, крайне необходимы в современных условиях. Кроме того, показало свою эффективность и международное партнерство, которое ставит своей задачей создание потенциала для улучшения терапии онкологических заболеваний у детей с учетом эпидемиологии и уровня развития системы здравоохранения, а также реализации образовательных научно-практических программ.

Ключевые слова: глобальная система здравоохранения, страны с низким и средним уровнем доходов, детские онкологические заболевания

*Оригинальная статья "Global challenges in pediatric oncology" опубликована в журнале *Curr Opin Pediatr* 2013;25:3–15.

Global challenges in pediatric oncology

C. Rodriguez-Galindo^{1,2}, P. Friedrich^{1,2}, L. Morrissey¹, L. Frazier^{1,2}

¹Division of Hematology-Oncology, Dana-Farber/Children's Hospital Cancer Center and

²Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Purpose of review. Reduction of child mortality is one of the Millennium Development Goals; as low-income and middle-income countries (LMICs) advance toward the achievement of this goal, initiatives aimed at reducing the burden of noncommunicable diseases, including childhood cancer, need to be developed.

Recent findings. Approximately 200 000 children and adolescents are diagnosed with cancer every year worldwide; of those, 80 % live in LMICs, which account for 90 % of the deaths. Lack of quality population-based cancer registries in LMICs limits our knowledge of the epidemiology of pediatric cancer; however, available information showing variations in incidence may indicate unique interactions between environmental and genetic factors that could provide clues to cause. Outcome of children with cancer in LMICs is dictated by late presentation and underdiagnosis, high abandonment rates, high prevalence of malnutrition and other comorbidities, suboptimal supportive and palliative care, and limited access to curative therapies. Initiatives integrating program building with education of healthcare providers and research have proven to be successful in the development of regional capacity. Intensity-graduated treatments adjusted to the local capacity have been developed.

Summary. Childhood cancer burden is shifted toward LMICs; global initiatives directed at pediatric cancer care and control are urgently needed. International partnerships facilitating stepwise processes that build capacity while incorporating epidemiology and health services research and implementing intensity-graduated treatments have been shown to be effective.

Key words: global health, low-income and middle-income countries, pediatric cancer

Введение

В связи с тем, что в развивающихся странах продолжает улучшаться ситуация с контролем здоровья населения, назрела необходимость развития программ по борьбе с онкологическими заболеваниями, которые становятся все более актуальными. Всемирная статистика говорит о том, что число новых случаев онкологических заболеваний во всех возрастных группах растет: с 10 млн в 2005 г. до 15 млн в 2020 г. и 24 млн в 2050 г.; при этом более 70 % данных случаев будет приходиться на страны с низким или средним уровнем доходов [1]. Увеличивающееся число онкологических заболеваний в данных странах вызвано ростом и старением населения, а также связано со снижением числа смертей от инфекционных заболеваний [2, 3].

Однако в настоящее время распределение ресурсов для лечения и контроля онкологических заболеваний происходит диспропорционально. Наибольшая длительность нетрудоспособного периода регистрируется в данных странах (до 80 % всего времени в мировом масштабе), при этом лишь 5 % глобальных ресурсов для борьбы с онкологическими заболеваниями сосредоточено в странах с низким и средним уровнем доходов [2]. Новые случаи онкологических заболеваний — 12,9 млн — «стоили» мировой экономике 286 млрд долларов США (305 млрд с учетом затрат на исследования). Эти затраты диспропорционально распределились в пользу стран с высоким уровнем дохода, затраты которых составили 94 %, причем в этих странах живет лишь 15 % популяции Земли и регистрируется 39 % случаев онкологических заболеваний [3]. Медицинские затраты на каждый случай заболевания в странах с высоким уровнем доходов больше в 2,5 раза, чем в целом по миру, кроме

того, избранная группа стран тратит практически весь бюджет на исследования в данной области [3].

Угроза онкологических заболеваний в настоящее время совершенно четко определяется для стран с ограниченными ресурсами, а детские онкологические заболевания не являются исключением. Из 200 000 детей и взрослых, заболевающих раком каждый год, 80 % проживают в странах с ограниченными ресурсами, причем на эти страны приходится до 90 % смертей детей от онкологических заболеваний [4]. Кроме того, пропасть между «бедными» и «богатыми» странами в ближайшие годы будет только увеличиваться; на основании данных по текущему росту популяции и снижению детской смертности прогнозируется, что уровень онкологической заболеваемости у детей вырастет на 30 % к 2020 г.

В сентябре 2000 г. главы 189 стран собрались в штаб-квартире ООН для проведения саммита, посвященного началу нового тысячелетия, и подписали декларацию,

Основные положения

- Угроза детских онкологических заболеваний за счет высокой частоты встречаемости и смертности смещается в сторону стран с низким и средним уровнем доходов.
- Вариация в частоте развития онкологических заболеваний у детей может говорить об уникальном взаимодействии условий окружающей среды и генетических факторов, что может быть ключом к дальнейшему улучшению помощи пациентам.
- Программы терапии, сформированные на основе фармако-экономической оценки, должны быть разработаны для максимизации числа вариантов терапии и снижения ее токсичности.
- Международное сотрудничество может быть той структурой, с помощью которой будут сформированы научно-практические интегрированные образовательные программы, и должна проводиться дальнейшая научно-исследовательская работа.

направленную на мир и безопасность, способствующую снижению бедности и соблюдению прав человека.

После подписания данной декларации были сформулированы цели по развитию Земли в новом тысячелетии (*список см. ниже*); планируется, что к 2015 г. будут достигнуты значимые позитивные сдвиги в большинстве важных областей развития человечества. В 2008 г. Международный союз по борьбе с раком (UICC) подписал Международную декларацию по борьбе с онкологическими заболеваниями, которая являлась согласительным документом между представителями правительств, экспертами в области здоровья и сторонниками борьбы с онкологическими заболеваниями по всему миру. Целью декларации явилось привлечение внимания государственных лидеров и законодателей в области медицины к угрозе кризиса, связанного с ростом заболеваемости раком. Кроме того, в документе прописаны 11 основных целей, исполнение которых позволит снизить к 2020 г. смертность от данного недуга. Эти цели требуют интеграции законодательных инициатив и направлены на раннюю диагностику и начало лечения (*список см. ниже*) [5]. Совсем недавно, в 2011 г., встреча на высоком уровне Генеральной Ассамблеи ООН, посвященная профилактике и контролю неинфекционных заболеваний, включающих и онкологические заболевания, завершилась подписанием документа, призывающего к действию глобальные агентства по здоровью и правительства различных стран. Важно отметить, что необходимым условием выполнения целей начала тысячелетия явилось снижение детской смертности и интеграция помощи детям с онкологическими заболеваниями в глобальные инициативы по борьбе с раком. Таким образом, сообщество специалистов, занимающихся борьбой с детскими онкологическими заболеваниями, должно проанализировать пройденный путь и определить шаги по улучшению помощи на мировом уровне.

Долгосрочные цели развития:

- 1) искоренить экстремальную бедность и голод;
- 2) достичь формирования универсального начального образования;
- 3) продвигать идеи равенства полов;
- 4) снизить детскую смертность;
- 5) улучшить здоровье матерей;
- 6) победить ВИЧ/СПИД, малярию и другие заболевания;
- 7) гарантировать стабильность окружающей среды;
- 8) продвигать глобальное партнерство для развития общества.

Декларация Международного союза по борьбе с раком (UICC):

1) необходимы действенные системы контроля, дающие уверенность в том, что программы терапии он-

кологических заболеваний одинаково доступны во всех странах мира;

2) эффективность глобальной борьбы с онкологическими заболеваниями и их контроля должна значительно улучшаться;

3) глобальный уровень потребления табака и алкоголя, а также ожирения должен значительно сократиться;

4) популяция в зонах, эндемичных папилломавирусу человека и гепатиту В, должна покрываться универсальными программами вакцинации;

5) публичное отношение к онкологическим заболеваниям должно улучшиться, чтобы разрушить мифы и ложные представления о данном недуге;

6) количество диагностированных случаев онкологических заболеваний на ранних стадиях должно увеличиться за счет распространения скрининга и программ по раннему выявлению данных недугов, а также повышения уровня общественной и профессиональной настороженности и выявления важных признаков злокачественных новообразований;

7) доступ к правильной постановке диагноза, патогенетическому лечению, сопроводительной терапии, реабилитации и паллиативной помощи должен быть улучшен для пациентов всех стран мира;

8) эффективный контроль боли должен быть доступен и универсален для всех пациентов с болями при онкологических заболеваниях;

9) число образовательных программ, доступных для медицинских специалистов в различных аспектах контроля онкологических заболеваний, должно значительно увеличиться;

10) эмиграция хорошо подготовленных в области лечения онкологических заболеваний специалистов должна драматически сократиться;

11) должно произойти значимое улучшение уровня выживаемости онкологических больных во всех странах мира.

Число детей, умирающих в возрасте до 5 лет, снизилось с 250 на 1000 рожденных до менее 70 за последние 50 лет во всем мире. Однако региональные различия по-прежнему существуют. В то время как в Латинской Америке и странах Карибского бассейна смертность детей до 5 лет снизилась до 20 на 1000 рожденных, в ряде африканских стран она остается очень высокой — более 100 на 1000 новорожденных [6]. Большинство летальных исходов у детей до 5 лет связаны с бедностью и могут быть легко преодолены с помощью оптимизации методов работы общественных организаций и органов здравоохранения. Однако в большинстве стран мира распределение ресурсов является большой проблемой, и программы по борьбе с онкологическими заболеваниями у детей могут не быть приоритетом. В анализе исходов онкологических заболеваний в 10 странах с низким доходом, выполненном группой под руковод-

ством проф. Р. Рибейро [7], было показано, что 5-летняя выживаемость является прямо пропорциональной определенным индикаторам функционирования системы здравоохранения, таким как количество врачей и медицинских сестер на 1000 жителей, также большую роль играет уровень ежегодных трат правительства на здравоохранение в расчете на 1 человека. В 2006 г. Мексиканское правительство сформировало так называемый «Фонд защиты от катастрофических расходов», куда была включена и проблема детской онкологии. Финансовое покрытие новых случаев рака увеличилось с 3,3 до 55,3 %; однако предварительный анализ показал сохранение неоптимального уровня исходов заболевания, в особенности в наиболее бедных регионах страны [8]. Таким образом, общественные инвестиции в поддержку лечения онкологических заболеваний у детей являются важным шагом, но этого явно недостаточно. Требуется и общее укрепление системы здравоохранения за счет устойчивого роста первичного терапевтического звена, в то время как исследовательские методики должны применяться для расширения масштабов мероприятий в области развития здравоохранения.

Глобальное значение: эпидемиология детского рака

Злокачественные новообразования (ЗН) являются ведущей причиной смерти детей в странах с высоким уровнем доходов. К сожалению, очень мало известно об эпидемиологии детских онкологических заболеваний в странах с низким и средним уровнем доходов. В этих странах практически не существует функционирующих регистров онкологических заболеваний. Недостаточная диагностика и отсутствие адекватной регистрации случаев являются дополнительными барьерами. Внедрение регистров онкологических заболеваний в этих странах должно стать приоритетом в настоящее время.

Канцер-регистры

Данные, полученные при помощи регистров злокачественных заболеваний в сочетании с медицинской документацией, являются ключевыми в подготовке статистических данных о распространенности ЗН среди определенных групп населения за определенный период времени, а также для обеспечения информацией, необходимой для оценки влияния онкологических заболеваний на общество и контроля данной группы недугов. Кроме того, регистры ЗН являются ключевыми инструментами для планирования стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями в связи с тем, что они изучают влияние ЗН в популяции, и накапливают информацию, которая может использоваться для исследований, посвященных изучению причин развития рака [9–11]. К сожалению, большие группы населения в мире не охвачены существующими регистрами онко-

логических заболеваний. Это особенно характерно для тех территорий, где заболеваемость ЗН растет наиболее значительно. Данные Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) показывают, что в то время как 90 % населения Северной Америки и Океании и 60 % населения Европы охвачено уже существующими канцер-регистрами, в Центральной и Южной Америке эта цифра достигает лишь 21 %, в Африке – 11 %, а в Азии – только 8 % [10]. И даже там, где существуют регистры, записи о смерти часто неточны из-за несогласованности важных систем регистрации исходов [3]. Ограничения в возможности проведения диагностических, лечебных мероприятий, неточные данные о численности населения, культуральные особенности, последствия политической или экономической нестабильности, массовая миграция населения приводят в результате к неполной регистрации и недооценке истинной заболеваемости ЗН [10]. Очевидно, что более современные популяционные канцер-регистры должны функционировать во всем мире. Международная ассоциация канцер-регистров (International Association of Cancer Registries, IACR) должна выступить как автор рекомендаций по формированию подобных канцер-регистров [9–11].

Проблема недостатка канцер-регистров значительно более выражена в детской онкологии. Детские канцер-регистры отличаются от систем регистрации, используемых для оценки заболеваемости и смертности у взрослых, относительно редкой встречаемостью детских ЗН, другим спектром заболеваний, использованием в основе классификации детского рака гистологии опухоли [12]. В свете описанных трудностей, затрат и неопределенностей, связанных с работой канцер-регистров на популяционном уровне, надежным источником получения информации может быть создание регистров на базе отдельных лечебных учреждений в качестве первого шага в оценке истинного уровня заболеваемости на популяционном уровне [10, 12]. Имеющиеся ресурсы для развития регистрации ЗН представлены в табл. 1.

Эпидемиология детских онкологических заболеваний

Исследования показывают глобальные различия в заболеваемости и распределении ЗН среди взрослой популяции. Часто исследования связывают эти различия с этническими группами, влиянием окружающей среды, социально-экономическими условиями и биологическими особенностями [13, 14]. Учитывая несовершенство системы регистрации ЗН, верны ли эти различия у детей, неизвестно, хотя показатели заболеваемости в странах с низким и высоким уровнем доходов были документально подтверждены [12]. Исследования в области здравоохранения в странах с высоким уровнем доходов могут обеспечить доказательную базу

Таблица 1. Доступные ресурсы для канцер-регистров, образования и подготовки программ в сфере детской онкологии

| Ресурс | Организация | Содержание |
|----------------------------|---|--|
| Канцер-регистры | Международная ассоциация канцер-регистров (IACR); http://www.iacr.com.fr | Ресурс по регистрации рака |
| | Международное агентство по исследованиям в области рака (IARC); http://www.iarc.fr | Популяционная онкологическая статистика, стажировки в области канцер-регистров |
| | Международный союз по борьбе с раком (UICC); http://www.uicc.org | Глобальная инициатива в области канцер-регистров; региональные программы по тренингу и поддержке регистров |
| | Детская международная сетевая база данных Госпиталя Святого Иуды (POND4kids); http://www.pond4kids.org | Бесплатная база данных онлайн |
| Образование | Исследовательский госпиталь Святого Иуды; http://www.cure4kids.org ; http://www.oncopedia.org | Бесплатное web-ориентированное образовательное онлайн-приложение в области детской гематологии-онкологии, паллиативной помощи и поддерживающей терапии |
| | Международная сеть по лечению и исследованиям в области рака (INCTR); http://www.inctr.org | Бесплатное web-ориентированное приложение; клинические рекомендации по паллиативной помощи INCTR |
| | Открытые образовательные ресурсы в области рака (OERC); http://oerc.merlot.org | Web-хранилище образовательных книг в области онкологии |
| | Международный союз по борьбе с раком (UICC); http://www.uicc.org | Глобальная инициатива по образованию и тренингу в области онкологии |
| Подготовка программ | Международное агентство атомной энергии (IAEA). Программа действий по терапии рака (PACT); http://cancer.iaea.org | Помощь в стажировках и подготовке региональных программ в области лечения и контроля рака; помощь в планировании лучевой терапии в развивающихся странах |
| | ORBIS; http://www.orbis.org | Тренинги и подготовка программ в офтальмологии; сервис по электронному консультированию по ретинобластоме |
| | Программа по контролю рака Всемирной организации здравоохранения (WHO); http://www.who.int/cancer/en | Продвижение национальных программ по контролю в области рака |
| | Международный союз по борьбе с раком (UICC); http://www.uicc.org | Программы по детскому раку |

для проведения этих исследований в странах с ограниченными ресурсами [15]. Показатели заболеваемости ЗН отличаются между различными этническими группами как в одной стране, так и между странами с аналогичным этническим распределением. Такие различия могут быть связаны с генетической предрасположенностью, ранним или отсроченным влиянием инфекционных заболеваний, а также других экологических факторов [12]. В популяционном исследовании по изучению уровня заболеваемости ЗН у детей в 5 штатах США, учитывающем расовый признак, E.J. Chow et al. показали, что по сравнению с белой расой у чернокожего населения риск развития онкологических заболеваний был ниже на 28 %, в то же время среди азиатского населения и испанцев этот показатель был ниже на 15 %. Дети от смешанных браков также имели низкую степень риска развития ЗН. Эти различия были показаны и для конкретных новообразований. По сравнению с белой расой у чернокожих детей или детей от смешанных браков соотношение рисков (odds ratio, OR) было снижено при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ). В группе детей азиатской расы и детей от смешанных браков снижение OR отмечено при изучении опухолей головного мозга. У испанцев и детей от смешанных браков снижение OR было отмечено при нейробластоме (НБ), но отмечался рост заболеваемости

ОЛЛ. Вполне возможно, что сочетание генетических, этнических и социально-экономических факторов ответственно за эти различия. Интересно, что в последнее время были отмечены аналогичные тенденции в пилотных эпидемиологических исследованиях, проведенных в странах с различным уровнем доходов, что будет проиллюстрировано ниже.

Острые лейкозы

Зарегистрированный ежегодный уровень заболеваемости острыми лейкозами на миллион детей значительно ниже в странах с низким уровнем доходов, чем в странах с высоким уровнем доходов (16,4 против 40,9 соответственно) [12]. Эти различия могут свидетельствовать о недостаточной регистрации случаев заболеваний. Это связано с тем, что случаи заболевания лейкозами принимаются за инфекционные эпизоды и ранние смерти случаются до того момента, когда был заподозрен и диагностирован лейкоз. Фактически в странах с низким уровнем доходов, в которых регистрируется меньшее число случаев лейкозов, регистрируется очень большое число заболевших малярией, которая может встречаться в 10 000 раз чаще в эндемичных районах [12]. Однако обнаружение значимого увеличения числа заболевших ОЛЛ детей в возрасте 2–5 лет в популяции с высокими доходами и отсутствие подоб-

ного пика в странах с низкими доходами и кластеризация случаев детского ОЛЛ способствовали возникновению теории об инфекционном генезе лейкозов, которая подразумевает пик заболеваемости в промышленных странах при раннем контакте с инфекцией, который «настраивает» иммунную систему на патологический ответ после запоздалой «встречи» организма с частыми инфекциями в возрасте, соответствующем увеличенной пролиферации лимфоидной ткани [12, 17]. В недавнем исследовании, выполненном в Индонезии, регистр, собирающий данные из клиник, провел подсчет случаев ОЛЛ в зависимости от возраста. Всего было отмечено 20,8 случая на 1 млн в год, что значительно ниже, чем в странах с высоким уровнем доходов, но случаи заболеваемости острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) были схожи со странами с высоким уровнем доходов (8,0 на 1 млн в год), в результате чего было сделано предположение, что низкий уровень заболеваемости ОЛЛ связан с частыми эпизодами смерти детей до постановки диагноза [18]. Причина данных этнических различий в заболеваемости ОЛЛ остается неразгаданной, хотя и генетические, и негенетические различия очень важны. Полногеномные исследования показали генетические вариации в гене *ARID5B*, ассоциированные с устойчивостью к развитию ОЛЛ у детей. В недавно опубликованном исследовании, в которое были вовлечены пациенты из Северной и Центральной Америки, некоторые полиморфизмы гена *ARID5B* были ассоциированы с устойчивостью к развитию ОЛЛ у белых и испаноязычных детей, при этом аллели, связанные с риском развития лейкозов, верифицировались у пациентов, предки которых проживали на американском континенте в доколумбову эпоху [19]. Эти данные могут помочь объяснить данные по росту заболеваемости ОЛЛ у испаноговорящего населения Северной Америки, выявленные в исследовании E.J. Chow et al. [16]. Принимая во внимание эти данные, отличия в исходах в различных этнических группах традиционно приписываются к качеству ухода, но они должны быть переосмыслены в связи с проводящимися полногеномными исследованиями. Исследование J. Yang et al. [20], посвященное полногеномному исследованию генотипов с нуклеотидным полиморфизмом в неспецифической популяции детей с ОЛЛ, выявило компонент геномной вариации исхода заболевания, который показал, что у детей коренной американской расы выше риск рецидива вне зависимости от известных на настоящий момент прогностических факторов. Этот факт дополняет знания по различиям частоты встречаемости аллелей, обуславливающих синтез тиопуринов метилтрансферазы (фермента, вовлеченного в метаболизм тиопуринов, используемых в лечении ОЛЛ) и распределение аллелей со сниженной активностью данного фермента среди этнических групп, что может иметь высокое значение для токсичности терапии и исхода заболевания [15].

Эмбриональные опухоли

В течение последних десятилетий отмечались постоянные сообщения о различии частоты встречаемости эмбриональных опухолей между странами и этническими группами, в частности для НБ и ретинобластомы [21]. Тем не менее добиться правильной оценки данных регистров в странах с низким и средним уровнем доходов сложно. Результаты недавно опубликованных исследований внесли очень важный вклад в понимание указанных различий. В такой этнически разнообразной и социально-экономически неоднородной стране, как Бразилия, популяционные канцер-регистры представляют хорошую возможность для изучения указанных гипотез. В. de Camargo et al. [22] при расчете повозрастного показателя заболеваемости (ППЗ) ретинобластомой в 20 популяционных канцер-регистрах в сравнении с данными Бразилии отметил повышение этого показателя в развитых странах. ППЗ для детей 0–4 лет в одних из самых бедных штатов Бразилии (Сальвадор и Байя) составил 15 и 27 (соответственно) (против 10–12 в США и странах Европы). В более крупном исследовании определялись различия в заболеваемости эмбриональными опухолями и их взаимосвязь с социально-экономическим положением, в этой же группе документально подтверждена обратная корреляция между заболеваемостью ретинобластомой и социально-экономическим индексом. Интересно, что обратная связь для НБ с высокой частотой была верна для штатов Бразилии с высоким социально-экономическим статусом [23]. Похожее явление было зафиксировано в Мексике, где очень низкий уровень заболеваемости НБ сочетался с более высокой частотой встречаемости ретинобластомы, особенно в таких бедных штатах, как Чьяпас. Наоборот, в США отмечен повышенный риск развития НБ среди чернокожего населения и индейцев. Особенностью НБ у коренных жителей Северной Америки является превалирование случаев заболевания, относящихся к группе высокого риска, тогда как у афроамериканцев отмечается более частое развитие поздних рецидивов заболевания, свидетельствующее о повышенной резистентности опухолевых клеток к химиотерапии [26].

Эти различия в заболеваемости лейкозами и некоторыми видами эмбриональных опухолей, которые могут быть связаны с экологическими факторами, географией, этнической структурой, дают подсказки для поиска причин и указывают на необходимость специального глобального молекулярно-эпидемиологического исследования. Для выяснения генетических основ указанных различий требуется проведение углубленных геномных исследований. Особенности перинатального периода рассматриваются как один из факторов риска развития ЗН у детей. Различия перинатальных факторов в развивающихся странах дают новые возможности для изучения существующих гипотез.

Ребенок с онкологическим заболеванием в условиях ограниченных ресурсов

Инициативы, направленные на улучшение исходов лечения детских онкологических заболеваний в странах с низким уровнем доходов, должны учитывать уникальные особенности, такие как статус пациента, особенности заболевания, а также социальные, экономические и культуральные аспекты, которые значительно отличаются от таковых у взрослых. Все элементы в контроле ЗН, включая первичную профилактику, раннюю диагностику, правильную постановку диагноза и лечение, выживаемость и паллиативную помощь, должны основываться на особенностях детского организма.

Поздняя презентация и недостаточная диагностика

Недостаток образованности, ограниченный доступ к услугам здравоохранения, а также комплексный дефицит социальных и экономических благ приводит к запоздалой или недостаточной диагностике заболеваний в странах с низким и иногда в странах со средним уровнем доходов. Это приводит к трудности наполнения канцер-регистров и их функционирования. В целом причины замедленной и недостаточной диагностики комплексны и многогранны. Широко известным примером может служить ретинобластома — опухоль, при которой быстрота постановки диагноза имеет решающее значение. При этом глобальные исследования показывают, что 8000 детей ежегодно устанавливается данный диагноз, 66 % из них живут в странах с низким и средним уровнем доходов. К сожалению, до 90 % случаев в данных странах диагностируются только на этапах метастатического поражения, тем самым отмечается выраженный дефицит раннего выявления и направляемости пациентов для проведения дифференциальной диагностики [27]. Образовательные программы по ретинобластоме среди медицинского персонала, а также привлечение общественного внимания к данной проблеме позволяют добиться роста числа направлений, снизить уровень продвинутых стадий заболевания и улучшить исходы [28]. Однако именно уровень настороженности медицинских работников при первом контакте является критичным. В недавнем исследовании из Мексики С.А. Leal-Leal et al. [29] опросили большое число студентов последнего года обучения из 12 различных медицинских школ на предмет основных знаний по выявлению ретинобластомы и направления пациентов на диагностику. Только 3,3 % студентов показали профессиональный уровень осведомленности, две трети не знали общих признаков ретинобластомы, и, что самое важное, менее 5 % опрошенных могли заподозрить данное заболевание при демонстрации изображения ребенка с лейкокорией. Эта ситуация крайне показательна для Мексики, так как в данной стране, как и во многих странах с низким

и средним уровнем доходов, выпускники являются основными представителями системы здравоохранения как социального института в наиболее удаленных регионах страны. Важность быстрой реакции первичного звена обозначена и в трудах С. De Angelis et al. [30], который провел анализ причин отсроченной презентации ОМЛ у детей в Никарагуа. Исследователи сравнили время до постановки диагноза в 2 центрах в Никарагуа и Италии. Если медиана времени от появления симптомов до первого медицинского осмотра была одинаковой для обоих центров (7 и 5 дней соответственно), то разница во времени постановки диагноза была значительной (29 дней в Никарагуа и 14 в Италии), а связана данная задержка была с нерасторопностью врача первичного звена (16,5 против 7 дней). Важно, что медиана времени от первых симптомов до постановки диагноза значительно различалась в регионах Никарагуа — от 20,5 дня в регионах с наличием специальных образовательных программ до 40 дней в регионах, где подобных программ не было. Результат этих исследований обосновал необходимость реализации образовательных инициатив, направленных на врачей первичного звена.

Отказ от терапии

Отказ или несоблюдение установленной терапии является главной причиной неудач лечения в странах с низким и средним уровнем доходов, что отражается более чем на 50–60 % детей и, тем самым, преобладает среди других причин неудач [31, 32]. Отказ от лечения случается достаточно рано, например, часто это происходит после индукции ремиссии при лейкозах [33] или в момент этапа радикального хирургического лечения (энуклеации или ампутации при солидных опухолях) [34, 35]. Факторы, определяющие отказ от терапии, множественны и комплексны, однако социальный и экономический факторы играют ведущую роль. Исследования показали важность отношения и коммуникабельности, а также повышения качества жизни посредством лучшей поддерживающей терапии [33, 36]. Недавно Рабочей группой по изучению отказов от терапии Международного общества детской онкологии (SIOP) был создан Комитет по детской онкологии в развивающихся странах с целью донесения понимания того, что отказы от терапии являются основными причинами неудач терапии в странах с низким и средним уровнем доходов, для того чтобы пролить свет на вклад различных факторов в отказы и для идентификации и широкого распространения эффективных решений для борьбы с этой проблемой [31]. Рабочей группой были предложены следующие рекомендации. Прежде всего, отмена терапии должна быть определена как не начатая (отказ от начала) или с несоблюдением плана (обрыв), потому как каждая из этих ситуаций имеет собственные причины и может быть скорректи-

рована различными подходами. Во-вторых, отказ от дальнейшей терапии должен быть задокументирован как выраженное побочное действие в исследованиях по лечению онкологических заболеваний у детей в условиях ограниченных ресурсов; пациенты, которые не начали или не завершили лечение, не должны быть исключены из анализа выживаемости. Бессобытийная выживаемость (БСВ) должна быть проанализирована двумя способами, принимая отказ от терапии как нежелательное действие и учитывая особый случай в момент отказа, эти 2 оценки будут отражать верхний и нижний предел истинной БСВ. Таким образом, было сформулировано понятие «чувствительной к отказу выживаемости» [34]. В-третьих, так как лечение может быть прервано в связи с различными причинами, отказ от терапии должен фиксироваться только после пропуска 4 или более недель терапии, так как исследования определяют, что эти пациенты, скорее всего, не вернутся после подобного перерыва, или же, если они и вернутся, эффективность терапии может быть компрометирована. И, в-четвертых, концепция отказа от терапии должна применяться только в контексте терапии, приводящей к излечению [31].

Недостаточное питание

Преобладание недостаточного питания у детей с онкологическими заболеваниями в странах с низким и средним уровнем доходов достигает 50–70 % [37, 38]. Недостаточное питание связано с повышенной степенью токсичности терапии, что вызывает индуцированную нейтропению и инфекционные осложнения, которые приводят к снижению уровня выживаемости [37, 38]. Важным аспектом является выраженное воздействие недостаточного питания на метаболизм, распределение и обмен химиотерапевтических агентов; данный фактор не должен быть недооценен. Недостаточное питание ведет к ухудшению функции печени и почек, изменяет индекс массы тела и снижает уровень белков крови. В исследовании, сравнивающем фармакокинетику винкристина у детей с опухолью Вильмса в Малави и в Великобритании, было показано снижение метаболизма данного препарата при нарушенном питании и усилении поражения органов и систем в данном случае [39]. Инициативы, направленные на локальную продукцию и обеспечение готовой к употреблению пищи для лечения недостаточного питания, показали эффективность и необходимость разработки подобных программ для детей, страдающих онкологическими заболеваниями [40]. Сравнивая окружность средней трети плеча, тургор кожи и уровень альбумина в сыворотке крови, A. Sala et al. [38] определили 3 категории нутритивного статуса, который коррелирует с исходом и необходим для инициальной оценки детей с онкологическим заболеванием и определения степени вмешательства в нутритивный статус для улучшения исхода заболевания.

Поддерживающая терапия

Возможность предоставления качественной медицинской помощи в лечении детей с онкологическими заболеваниями в странах с низким и средним уровнем доходов значительно ограничена отсутствием среди прочего адекватных мероприятий по инфекционному контролю и трансфузионной поддержке. Кроме того, во многих странах большое число случаев ВИЧ/СПИДа создает затруднительные условия для проведения адекватной поддерживающей терапии [41]. Смерть от инфекции во время эпизодов нейтропении значительно выше в странах с ограниченными ресурсами, и, даже если число микробиологически задокументированных эпизодов может быть таким же, пропорция полимикробных и грамотригативных инфекций выше в странах с низким и средним уровнем доходов [42–44]. Контроль нозокомиальных инфекций является ключом в данных условиях, с учетом того, что клиники с недостатком ресурсов имеют множество барьеров к адекватной гигиене рук. Гигиена рук на основе спирта может компенсировать проблемы инфраструктуры и обеспеченности средствами гигиены. M.A. Caniza et al. оценили эффективность гигиены рук на основе спирта в 5 отделениях высокого риска в Эль-Сальвадоре. Исследователи поместили 35 гелевых диспенсеров к кроватям с целью увеличения соотношения подобных гигиенических станций с 1:6,2 до 1:1,8, что позволило добиться увеличения уровня гигиенической обработки рук с 33,8 до 40,5 %, число людей, правильно пользующихся данными станциями, возросло с 73,8 до 95,2 % [45]. Таким образом, гигиена рук с использованием спирта может помогать преодолевать ряд барьеров в организациях с ограниченным бюджетом, а стоимость данных средств гигиены может быть компенсирована снижением числа нозокомиальных инфекций. Данный метод рекомендован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), для его реализации были разработаны рекомендации для локального производства рекомендованных гигиенических средств [46].

Доступность безопасных продуктов крови является другой важной частью, лимитирующей успешный исход онкологических заболеваний в странах с низким бюджетом. Около 92 млн донаций компонентов крови происходят каждый год по всему миру, однако более половины из них регистрируются в странах с высоким доходом, где живет лишь 15 % мировой популяции. Хотя 78 % стран имеют национальные рекомендации для правильного клинического использования компонентов крови, только 13 % стран с низкими и средними доходами имеют национальную систему надзора за безопасностью препаратов крови для мониторинга трансфузионного процесса, и только 53 % донаций проходят скрининг на базовую безопасность трансфузионных сред. Более того, источники для заготовки препаратов крови крайне лимитированы; 36 % компо-

нентов крови в странах с ограниченными ресурсами имеют родственное происхождение либо получены от часто сдающих кровь доноров, что несравнимо больше, чем в странах с высоким уровнем доходов, где таких донаций лишь 0,3 % [47]. Разработка региональных и национальных программ для улучшения доступности и безопасности компонентов крови является приоритетом международных организаций.

Сестринский уход

Ключевой принцип успешного лечения детских онкологических заболеваний — уход за пациентами профессиональных медицинских сестер. В странах с высоким уровнем доходов больницы имеют возможность в общем порядке нанимать медицинских сестер, обладающих специфическими навыками в области детской онкологии и прошедших соответствующую сертификацию, их работа требует сертификации для обращения с химиопрепаратами, для уверенности в соответствии нормам помощи детям с онкологическими заболеваниями. Однако специализированное образование и отработка практических навыков, как правило, недоступны для медицинских сестер в странах с низким и средним уровнем доходов, в том числе в связи с низкими затратами системы здравоохранения на заработные платы и образование, отсутствием или недоступностью академических программ для медицинских сестер, а также культуральными и организационными барьерами, подразумевающими медицинских сестер в качестве неравноправных участников мультидисциплинарной команды. Рабочая нагрузка медицинских сестер является другим критическим фактором для исхода заболевания. Было доказано, что неадекватное кадровое обеспечение медицинскими сестрами ведет к удлинению продолжительности пребывания пациентов в стационаре, повышению риска осложнений и увеличению числа смертей пациентов [48]. S.W. Day et al. [49] предложили организовать программу нахождения специалистов по тренингу медицинских сестер прямо в отделении для стимуляции оказания качественной сестринской помощи. Принципиальные задачи специалистов по тренингу включали формирование адекватного стиля работы для вновь нанятых медицинских сестер и постоянное образование и тренинг всего персонала отделений. Понятие стиля работы включало в себя базовые навыки медицинской сестры в онкологическом отделении, такие как проведение курсов химиотерапии, уход за центральным венозным катетером (ЦВК). S.W. Day et al. [50] позже оценили эффективность данной инициативы в отделении детской онкологии в Гватемале с помощью оценки завершенности образовательного курса всеми медицинскими сестрами, их компетенции в области работы с химиопрепаратами и ЦВК, продолжительности курса и затрат. Все вновь нанятые медицинские сестры завершили обра-

зовательный курс, 86 % приняли участие в курсе по химиотерапии, и 93 % из них достигли компетентности в данном вопросе; 57 % приняли участие в курсе по ЦВК, и 79 % из них добились успеха. Продолжительность образовательного курса для медицинских сестер в данном случае составила в среднем 26 ч в год, а ежегодные затраты — 244 доллара США на каждую медицинскую сестру. Данный подход может быть эффективным и жизнеспособным для образования медицинских сестер в условиях ограниченных ресурсов, в то время как в странах с низким доходом методы мониторинга и оценки качества оказываемой помощи лишь разрабатываются, стандарты Международной комиссии могут служить доступной опцией [51].

Паллиативная помощь

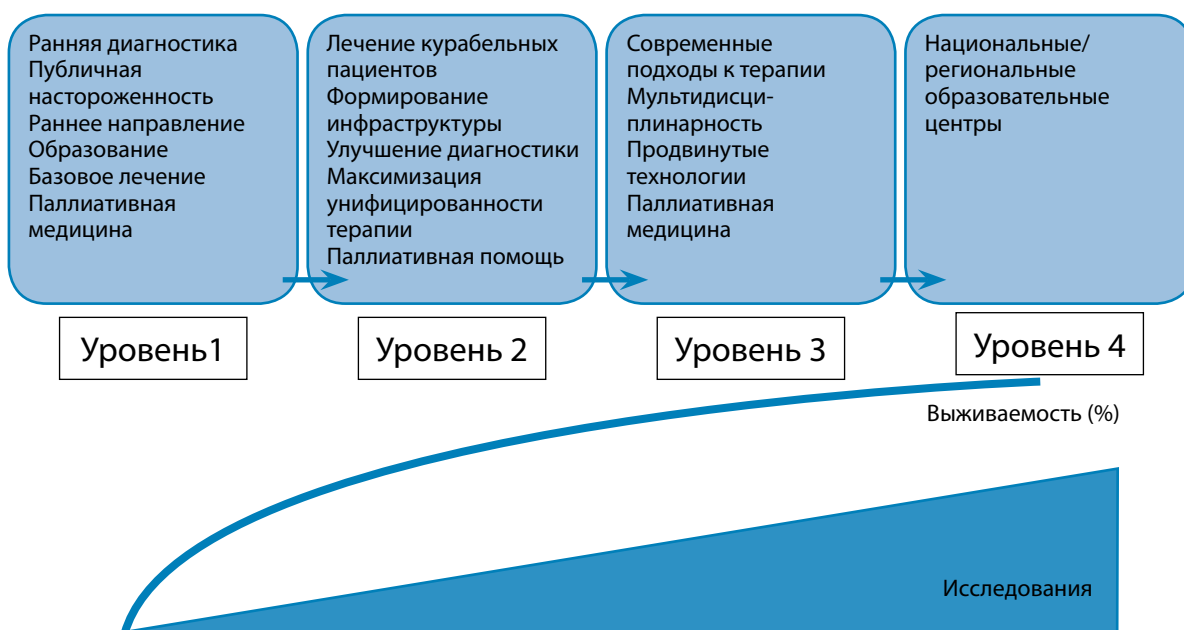
Страны с лимитированным числом ресурсов подвергаются наибольшей угрозе онкологических заболеваний у детей; большинство детей с раком живут в подобных условиях, и многие из них умирают. Выполнение программ паллиативной помощи должно быть приоритетным, а их раннее внедрение в лечебный процесс, учитывая ожидаемый исход, должно быть нормальной практикой [52], однако в большинстве стран с низким и средним уровнем доходов подобные программы находятся в дефиците или не выполняются. В исследовании, организованном в 58 странах, было показано, что различный уровень развития, доступности специализированной паллиативной помощи и менеджмента боли, коррекции ситуаций, связанных с тяжелой утратой, и учреждения национальных стандартов по помощи в принятии решения напрямую зависят от уровня доходов. Доступность высокоэффективных опиатов и адьювантной терапии также значительно ниже в странах с низким и средним уровнем доходов [53]. Большое число пациентов, отсутствие специализированной системы паллиативной помощи и хорошо подготовленных медицинских сестер, плохая поддержка руководства страны и значительно ограниченная доступность морфина являются главными барьерами; при этом даже при преодолении данных ограничений развитие качественной службы паллиативной помощи возможно [54, 55]. Международная сеть по лечению и исследованиям в области рака (The International Network for Cancer Treatment and Research, INCTR) выпустила методические указания по паллиативной медицине для стран с ограниченными ресурсами, которые включают рекомендации для подготовки специализированных программ и ухода за пациентами (см. табл. 1). Отсутствие адекватного контроля боли лежит в основе дефицита паллиативной помощи в странах с низким и средним доходом; качественный менеджмент боли может быть доступен менее чем в 50 % отделений детской онкологии, а высокоэффективные опиаты и адьювантные препараты для нейропатической боли доступ-

ны менее чем в 15 % стран [53]. Кроме того, морфин находится в списке жизненно необходимых препаратов ВОЗ [56], его оборот регулируется международными конвенциями по лекарственным препаратам, а импорт, производство и распределение находятся под государственным контролем. К сожалению, доступ всегда лимитирован в связи с недостаточным числом законодательных актов и образовательных элементов. Большое число доз морфина и других наркотических анальгетиков сосредоточено в индустриальных странах. По данным Международного бюро по контролю наркотиков (International Narcotics Control Board, INCB), из 39 723 доз всех опиатных анальгетиков, которые назначались 1 млн человек в день по всему миру в течение 2007–2009 гг., 98,6 % было выдано в Северной Америке, Европе и Океании; Южная Америка, Азия, Центральная Америка и страны Карибского бассейна затратили 0,5; 0,2; 0,1 и 0,1 % общего числа соответственно [57]. Ясно, что медицинская потребность в опиатах покрыта не полностью и проблема может усиливаться, когда речь идет о курации детей с онкологическими заболеваниями. Взаимодействие ВОЗ и INCB привело к появлению успешных примеров по улучшению ситуации по менеджменту боли в Африке, а подобные инициативы должны и дальше развиваться [55].

Разработка адаптированного лечения

Цели и приоритеты программ борьбы с детскими онкологическими заболеваниями в странах с ограниченными ресурсами должны определяться с учетом уровня сложности систем здравоохранения. Поэтапное усовершенствование этих программ должно быть интегрировано в различные уровни, представленные на рисунке. При наличии основной концепции терапии и хорошо обученных специалистов, совместно с принципами оказания паллиативной помощи, лечение детей, больных ЗН, экономически эффективным образом возможно даже в условиях ограниченности экономических ресурсов. В тропической Африке, например, исследования, проведенные в течение последних двух десятилетий, продемонстрировали возможность создания эффективной схемы лечения лимфомы Беркитта, одного из самых распространенных видов ЗН в регионе. Это лечение адаптировано к социально-экономическим условиям, в которых для больных доступны разные виды лечения, в том числе и поддерживающая терапия, а также лечение сопутствующих заболеваний. В Малави обычный протокол, включающий внутривенное введение циклофосфида в дозе 40 мг/кг в день 1 с последующим пероральным приемом циклофосфида 60 мг/кг в дни 8, 18 и 28, интратекальным введением гидрокортизона и метотрексата, привел к достижению однолетней выживаемости в 48 % случаев и ассоциированной с лечением смертности только в 5 % [58]. Важно отметить, что стоимость

28-дневного цикла была меньше 50 долларов США. Похожие показатели выживаемости были опубликованы и француско-африканской педиатрической онкологической группой в проспективном мультицентровом исследовании, которое проводилось в 6 странах [59]. Однако этот режим включал более высокие дозы циклофосфида, что привело к увеличению смертности от токсичности до 21 %. В целом эти результаты являются особенно заслуживающими внимания, учитывая ограничения в диагностике, определении стадии и поддерживающей терапии в Африке к югу от Сахары, но подчеркивают необходимость разработки нужной инфраструктуры и поддерживающего лечения для достижения более успешных результатов [60]. Как показал опыт лечения лимфомы Беркитта и других заболеваний, прямое применение протоколов, которые являются эффективными в странах с высоким уровнем дохода, для лечения детей в странах с ограниченными ресурсами просто невозможно. Протоколы терапии должны быть адаптированы и клинически обоснованы. В исследовании, проведенном в России в 1990-е годы, 713 пациентов были рандомизированы на стандартный протокол, который широко используется в Западной Европе (ALL-BFM-90m), и протокол с менее интенсивным режимом (ALL-MB-91), с ограничением высоких доз ряда препаратов лучевой терапии. Семилетние показатели БСВ были 67 % и 68 % при лечении на основании протоколов ALL-MB-91 и ALL-BFM-90m соответственно. Однако применение протокола ALL-MB-91 привело к снижению миелосупрессии и длительности госпитализации, а также к более экономному использованию ресурсов [61]. Таким образом, в странах с низким и средним уровнем доходов должен быть реализован систематический и дифференцированный подход к диагностике, определению рисков и лечению онкологических заболеваний. Несмотря на это, при применении адаптированных схем лечения смертность, связанная с лечением, остается существенной [42, 44], поэтому необходима тщательная разработка протоколов. Следуя этому логическому обоснованию, S.P. Hunger et al. [62] предложили использовать стратегии лечения с применением простого алгоритма и стандартной схемы лечения с постепенным увеличением интенсивности вместе с соблюдением мер безопасности. С этим решением было связано снижение летальности от токсичности терапии. Вместе с реализацией этих подходов важно построить информационную инфраструктуру для управления данными. Применение выбранных схем лечения должно быть унифицированным с документированием всех событий, включая токсичность, отказ от лечения и рецидивы [63]. Изменения в схемах лечения могут быть сделаны на основании периодических пересмотров результатов их локального применения. И как результат – возможен постепенный прирост в ранней диагностике и стратификации слож-



Поэтапный процесс в развитии педиатрических программ лечения рака

ности и интенсивности лечения. Важно отметить и очень важное исследование, проведенное в рамках изучения ответа на терапию различных групп населения. Так, в Северной Америке среди детей и подростков, лечившихся с использованием протоколов Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) с использованием ежедневной пероральной терапии 6-меркаптопурином, ответ на терапию был ниже среди латиноамериканцев и также наблюдалось постепенное увеличение рецидивов с уменьшением приверженности к терапии [64]. Очевидно, что для достижения лучшего результата психосоциальная поддержка и просветительская работа среди родителей и пациентов должны быть включены в схему лечения наравне с разработкой новых методов терапии [65].

Лечение сложных злокачественных опухолей в странах с ограниченными финансовыми средствами может быть более сложным. Комплексный подход к хирургии, патологии, диагностической визуализации и радиационной онкологии имеет особое значение, и для этого необходима разработка комплексной инфраструктуры. В то время как в течение последних двух десятилетий наблюдались устойчивые и последовательные улучшения в терапии детей с ОЛЛ [66], результаты для детей с более сложными ЗН не достигали подобного уровня [67]. Задержка в постановке диагноза и недостаточная диагностика, отсутствие мультидисциплинарного подхода, высокий процент неудач в терапии, особенно при проведении хирургических вмешательств (часто радикальных и калечащих), приводили к недостаточно хорошему ответу на терапию, это было

наиболее заметно при лечении ретинобластомы [27], сарком [34] и опухолей головного мозга [68], лечить которые действительно трудно. Для решения некоторых из этих проблем соответствующим комитетом SIOP были разработаны принципы дифференцированного подхода в лечении [69]. Кроме того, отсутствие доступа к безопасным и современным средствам лучевой терапии является основным препятствием при лечении ЗН у детей. Международное агентство по атомной энергии (International Atomic Energy Agency, IAEA) запустило специализированную программу оптимизации терапии онкологических заболеваний (Programme of Action for Cancer Therapy, PACT) для оказания помощи в оценке и развитии лучевой терапии в странах с ограниченными ресурсами (см. табл. 1). Несмотря на эти ограничения, успешные результаты были достигнуты в лечении солидных новообразований, таких как ретинобластома [35], саркома [70, 71] и опухоль Вильмса [72], особенно в тех случаях, когда все аспекты и ресурсы были тщательно адаптированы к местным условиям. В связи с этим создание региональных центров, в которых бы концентрировались экспертиза и ресурсы, могло бы стать очень рентабельным примером для подражания [73]. Если будут построены соответствующие центры, результаты терапии улучшатся, и интенсивность лечения можно будет увеличить. Высокодозные протоколы химиотерапии, например такие как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, смогут быть реализованы. Как отмечают J. Palma et al., примером такой успешной модели может быть Чили, где сейчас осуществляются гаплоидентичные трансплантации [74, 75].

В то время как глобальные инициативы в области здравоохранения для терапии онкологических заболеваний у детей становятся все более распространенными, параллельно проводится работа в области детской гематологии. Аналогично ЗН, ежегодно примерно 80 % новорожденных детей в странах с низким и средним уровнем доходов страдают гемоглобинопатиями. В связи с тем, что численность населения в этих регионах растет, а система оказания помощи улучшается, дети с такими заболеваниями потребуют разработки специальных программ, что в свою очередь объединит диагностические, терапевтические и поддерживающие средства [76]. В настоящее время необходима интеграция этих программ с инициативами по борьбе с онкологическими заболеваниями у детей и более глубокое развитие региональных и национальных программ в детской гематологии-онкологии.

Формирование программ по интеграции образования и науки

Низкая заболеваемость детей ЗН является обоснованием для развития специализированных детских онкологических центров с широкой областью охвата, которые могут расти, чтобы стать региональными или

национальными центрами с передовыми технологиями. Международное сотрудничество для интеграции объединений между учреждениями в странах с низким и высоким уровнем доходов наряду с проводимой политикой местных властей и участием международных агентств в области здравоохранения, пропагандистских групп и местных фондов оказались очень успешными моделями для строительства жизнеспособных программ [66, 77, 78]. Базовый статус каждой страны крайне различается. Перед тем как расставить приоритеты, необходимо провести детальный анализ ситуации. Разные сценарии можно применить для отдельной страны или центра, и определение основных проблем является первым шагом на пути к разработке программы. После этого необходимо провести расстановку приоритетов, за чем следует постепенный процесс разработки программы (табл. 2).

Объединение сильных образовательных и исследовательских компонентов является ключевым фактором. Аналогично программам борьбы с ЗН у взрослых, диагностика ЗН у детей, их лечение и поддержка требуют сложной интеграции нескольких специальностей, включая в том числе (но не ограничиваясь) уход за больными, лучевую терапию, детскую онкологию, хирургию,

Таблица 2. Базовые элементы в развитии инициатив в области детской онкологии в странах с низким и средним уровнем доходов

| Элемент | Анализ |
|------------------------------|---|
| Проблемы | Поздняя постановка диагноза: – культуральные и социально-экономические барьеры; – отсутствие информации в первичном звене здравоохранения |
| | Плохая направляемость в специализированные онкологические отделения: – дефицит в системе здравоохранения; – недостаток информации о существующих центрах |
| | Недостаточность детских онкологических отделений: – недостаток мультидисциплинарных команд; – недостаточность существующей инфраструктуры; – фрагментированное здравоохранение |
| | Отказ от терапии: – культуральные барьеры; – боязнь общественного отчуждения, связанного с онкологическим заболеванием; – финансовые ограничения |
| Приоритеты | Кампании по ранней диагностике и образованию в первичном звене здравоохранения |
| | Развитие онкологических отделений для детей |
| | Образование и тренинги |
| | Образовательные программы для медицинских сестер |
| | Развитие системы направления в центральные лечебные учреждения |
| Формирование команд | Финансовая поддержка для производителей препаратов |
| | Необходимость обязательного мультидисциплинарного подхода |
| Международное сотрудничество | Члены: детские онкологи, лучевые терапевты, хирурги, фармакологи, медицинские сестры, психологи, специалисты по паллиативной медицине |
| | Наставничество, тренинг, контроль |
| Рост | Использование телемедицинских и web-ориентированных приложений для образования и улучшения навыков помощи детям с онкологическими заболеваниями |
| | Исследования |
| | Разработка новой доказательной базы |
| | Разработка центров подготовки |
| | Формирование региональных центров, их развитие |

патологию, инфекционный контроль, лабораторную службу, службу визуализации, психосоциальную и паллиативную помощь. В странах с высоким доходом зачастую трудно добиться одинакового уровня профессионализма среди всех участников команды, а в странах с ограниченными ресурсами это сделать практически нереально, лечение там часто проводится только специалистами по взрослым болезням и не учитывает особенности детского организма. Интернет-обучение дает уникальную возможность для реализации программы образования в глобальном масштабе и облегчения взаимодействия с более опытными специалистами. Применение медицинских телекоммуникационных систем для развития онкологических программ и всех связанных с ними дисциплин потенциально может расширить доступ к лечению и улучшить его качество, а также повысить качество образования и обучения (см. табл. 1) [73, 79, 80].

Развитие успешных программ по детской онкологии в странах с низким и средним уровнем доходов должно постепенно включать клинические исследования в свою практику. В условиях ограниченных ресурсов клинические исследования не только возможно, но и необходимо осуществлять. Разработка и проведение клинических исследований должны быть направлены на эпидемиологические, биологические, клинические и психосоциальные вопросы, имеющие отношение к улучшению местного здравоохранения, разработке принципов лечения, и оказывать влияние на приоритеты общественного здравоохранения [81]. Снова хотелось бы подчеркнуть важность значения целостной объединенной системы управления данными при разработке этих программ. В связи с этим web-технологии могут помочь странам с ограниченными ресурсами увеличить количество и улучшить качество клинических данных, а также способствовать международному сотрудничеству для согласования основ протоколов терапии. Примером такой возможности является онлайн-база данных сети детской онкологии со свободным доступом (www.POND4kids.org). Многоязычная клиническая база данных создана для использования в отделениях детской онкологии в странах с ограниченными ресурсами для удовлетворения различных клинических потребностей, управления данными, включая регистрацию случаев заболевания, сбор данных, а также изменения в результатах лечения. Это отличный инструмент хранения информации о пациенте, облегчения поиска и анализа, достижения равномерного сбора данных для обмена информацией между центрами.

Основные средства для лечения рака у детей

Список основных химиотерапевтических препаратов определяется ВОЗ и многими международными организациями, неправительственными и благотворительными фондами. В 2007 г. ВОЗ составила параллель-

ный перечень основных лекарственных препаратов для детей, в том числе расширенный перечень препаратов для химиотерапии, который обновляется каждые 2 года [56]. Хотя этот список предназначен в основном для лечения онкогематологических заболеваний, он является хорошей основой, над которой можно работать и которую можно расширять, так как большое количество стран с низким и средним уровнем доходов ограничивают ввоз препаратов, указанных в списке. Список основных лекарственных препаратов был включен комитетом ООН по экономическим, социальным и культурным правам в определение права на здоровье. Все препараты, включенные в перечень основных лекарственных средств для лечения ЗН у детей, обычно используются в лечении ЗН и у взрослых и, таким образом, не являются уникальными для педиатрии. Поэтому закупка препаратов для лечения ЗН у детей будет иметь те же исключения из правил и процедур, что применяются для лечения ЗН у взрослых.

В 2004 г. рабочая группа Ponte di Legno, представляющая 15 учебных групп и институтов, выпустила заявление, призывающее ВОЗ и другие национальные и международные учреждения предоставить необходимые препараты по доступной цене во всем мире, подчеркнув право абсолютно всех детей к полному доступу к необходимым средствам лечения онкологических заболеваний, и призвала соответствующие органы признать и поддержать все меры для получения прав на исцеление [83]. Нехватка и недоступность препаратов и несоответствие, с которой они повлияли на лечение детей с ЗН в разных регионах, подчеркивает важность развития инициативы обеспечения безопасными и доступными лекарственными средствами всех детей.

Заключение

Достижения в области борьбы с онкологическими заболеваниями часто являются мерилем прогресса, который достигнут в развитых странах. Тем не менее значительных изменений в лечении онкологических заболеваний не произойдет, пока мы не будем выделять материальные и человеческие ресурсы для решения данной проблемы в странах с низким и средним уровнем доходов. Международное сотрудничество в области создания унифицированных процессов эпидемиологического контроля и исследований, направленных на улучшение системы здравоохранения, способствующих разработке программ интенсификации терапии, показало свою эффективность. Основные научные центры, занимающиеся лечением онкологических заболеваний, должны взять на себя ответственность и убедить общественность, что глобальные инициативы могут способствовать прорыву в лечении и контроле онкологических заболеваний в новом тысячелетии. Глобальные инициативы по борьбе с онкологическими заболева-

ями должны войти в цели всех учреждений, быть включены в общую концепцию программ терапии ЗН и учитываться при стратегическом планировании.

Благодарности

Авторы хотят поблагодарить многих детей, которые страдают от онкологических заболеваний в странах

с ограниченными ресурсами, а также многих врачей, медицинских сестер и родителей, которые беспрестанно сражаются с этим фатальным недугом, за вдохновение для подготовки данной статьи.

Конфликты интересов

Авторы не заявляют конфликт интересов.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ И РЕКОМЕНДУЕМАЯ К ПРОЧТЕНИЮ ЛИТЕРАТУРА

- Brown M., Goldie S., Draisma G. et al. Health service interventions for cancer control in developing countries. In: Jamison D. T., Breman J. G., Measham A. R. et al., editors. Disease control priorities in developing countries. 2nd ed. Washington, DC: World Bank; 2006. Chapter 29. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ezp-prod1.hul.harvard.edu/books/NBK11756/>. [Accessed October 2012].
- Farmer P., Frenk J., Knaul F.M. et al. Expansion of cancer care and control in countries of low and middle income: a call to action. *Lancet* 2010;376:1186–93. *Призыв к действию от лидирующих глобальных и академических организаций для улучшения контроля онкологических заболеваний в странах с низким уровнем доходов.*
- Beaulieu N., Bloom D., Bloom R., Stein R. Breakaway: the global burden of cancer – challenges and opportunities. A report from the Economist Intelligence Unit, 2009. <http://livestrongblog.org/GlobalEconomicImpact.pdf>. [Accessed October 2012]. *Углубленный анализ бремени рака во всем мире.*
- Kellie S.J., Howard S.C. Global child health priorities: what role for paediatric oncologists? *Eur J Cancer* 2008;44:2388–96.
- Union for International Cancer Control. The World Cancer Declaration. <http://www.uicc.org/world-cancer-declaration>. [Accessed October 2012].
- World Health Organization. MFG4: child mortality, 1990–2011. Under-five mortality rate, 2011. http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/MDG4/atlas.html. [Accessed October 2012].
- Ribeiro R.C., Steliarova-Foucher E., Magrath I. et al. Baseline status of paediatric oncology care in ten low-income or mid-income countries receiving My Child Matters support: a descriptive study. *Lancet Oncol* 2008;9:721–9. *Анализ, показывающий корреляцию между исходом детских онкологических заболеваний и показателями системы публичного здоровья.*
- Perez-Cuevas R., Doubova S.V., Zapata-Tarres M. et al. Scaling up cancer care for children without medical insurance in developing countries: the case of Mexico. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:196–203.
- Curado M., Voti L., Sortino-Rachou A. Cancer registration data and quality indicators in low and middle income countries: their interpretation and potential use for the improvement of cancer care. *Cancer Causes Control* 2009;20:751–6.
- Valsecchi M.G., Steliarova-Foucher E. Cancer registration in developing countries: luxury or necessity? *Lancet Oncol* 2008;9:159–67. *Важность регистрации онкологических заболеваний для формирования базы для будущих интервенций и указания по построению популяционных и больничных регистров.*
- Parkin D.M. The evolution of the population-based cancer registry. *Nat Rev Cancer* 2006;6:603–12.
- Howard S.C., Metzger M.L., Wilimas J.A. et al. Childhood cancer epidemiology in low-income countries. *Cancer* 2008;112:461–72.
- Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69–90.
- Bray F., Jemal A., Grey N. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol* 2012;13:790–801. *Обоснование различных уровней заболеваемости онкологическими заболеваниями и их зависимость от степени развития общества.*
- Bhatia S. Disparities in cancer outcomes: lessons learned from children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:994–1002.
- Chow E.J., Puumala S.E., Mueller B.A. et al. Childhood cancer in relation to parental race and ethnicity. *Cancer* 2010;116:3045–53. *Различия в заболеваемости раком в различных этнических группах на территории США могут помочь понять международную вариабельность.*
- Graves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006;6:193–203.
- Supriyadi E., Widjajanto P.H., Purwanto I. et al. Incidence of childhood leukemia in Yogyakarta, Indonesia, 1998–2009. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:588–93.
- Xu H., Cheng C., Devidas M. et al. ARID5B genetic polymorphisms contribute to racial disparities in the incidence and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:751–7. *Генетические полиморфизмы могут помочь объяснить различия в заболеваемости раком и исходы в разных этнических группах.*
- Yang J., Cheng C., Devidas M. et al. Ancestry and pharmacogenomics of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2011;43:237–41.
- Parkin D., Stiller C., Draper G., Bieber C. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer* 1988;42:511–20.
- de Camargo B., de Oliveira Santos M., Rebelo M. et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer* 2010;126:715–20.
- de Camargo B., de Oliveira Ferreira J., de Souza Reis R. et al. Socioeconomic status and the incidence of noncentral nervous system childhood embryonic tumours in Brazil. *BMC Cancer* 2011;11:160.
- Fajardo-Gutierrez A., Juarez-Ocana S., Gonzalez-Miranda G. et al. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study). *BMC Cancer* 2007;7:68.
- Juarez-Ocana S., Palma-Padilla V., Gonzalez-Miranda G. et al. Epidemiological and some clinical characteristics of neuroblastoma in Mexican children (1996–2005). *BMC Cancer* 2009;9:266.
- Henderson T.O., Bhatia S., Pinto N. et al. Racial and ethnic disparities in risk and survival in children with neuroblastoma: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2011;29:76–82.
- Chantada G.L., Qaddoumi I., Canturk S. et al. Strategies to manage retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:341–8.
- Leander C., Fu L.C., Pena A. et al. Impact of an education program on late

- diagnosis of retinoblastoma in Honduras. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:817–9.
29. Leal-Leal C.A., Dilliz-Nava H., Flores-Rojo M., Robles-Castro J. First contact physicians and retinoblastoma in Mexico. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:1109–12.
30. De Angelis C., Pacheco C., Lucchini G. et al. The experience in Nicaragua: childhood leukemia in low income countries—the main cause of late diagnosis may be ‘medical delay’. *Int J Pediatr* 2012;2012:129707.
31. Mostert S., Arora R.S., Arreola M. et al. Abandonment of treatment for childhood cancer: position statement of a SIOP PODC Working Group. *Lancet Oncol* 2011;12:719–20.
- Важность выявления предполагаемого отказа, как важной причины неудач терапии, и разработка инициатив для борьбы с данной проблемой.*
32. Bonilla M., Rossell N., Salaverria C. et al. Prevalence and predictors of abandonment of therapy among children with cancer in El Salvador. *Int J Cancer* 2009;125:2144–6.
33. Sitaresmi M.N., Mostert S., Schook R.M. et al. Treatment refusal and abandonment in childhood acute lymphoblastic leukemia in Indonesia: an analysis of causes and consequences. *Psychooncology* 2010;19:361–7.
34. Friedrich P., Ortiz R., Strait K. et al. Pediatric sarcoma in Central America. *Cancer* 2012. [Epub ahead of print].
35. Luna-Fineman S., Barnoya M., Bonilla M. et al. Retinoblastoma in Central America: report from the Central American Association of Pediatric Hematology Oncology (AHOPCA). *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:545–50.
36. Sitaresmi M., Mostert S., Gundy C. et al. Health-related quality of life assessment in Indonesian childhood acute lymphoblastic leukemia. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:96.
37. Israëls T., van de Wetering M.D., Hesseling P. et al. Malnutrition and neutropenia in children treated for Burkitt lymphoma in Malawi. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:47–52.
38. Sala A., Rossi E., Antillon F. et al. Nutritional status at diagnosis is related to clinical outcomes in children and adolescents with cancer: a perspective from Central America. *Eur J Cancer* 2012;48:243–52.
- Важность недостаточного питания как коморбидного фактора, который ухудшает исход заболевания у детей с онкологическими заболеваниями в странах с низким уровнем доходов.*
39. Israëls T., Damen C.W.N., Cole M. et al. Malnourished Malawian patients presenting with large Wilms tumours have a decreased vincristine clearance rate. *Eur J Cancer* 2010;46:1841–7.
40. Israëls T., Borgstein E., Jamali M. et al. Acute malnutrition is common in Malawian patients with a Wilms tumour: a role for peanut butter. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1221–6.
41. Stefan D.C., Wessels G., Poole J. et al. Infection with human immunodeficiency virus-1 (HIV) among children with cancer in South Africa. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:77–9.
42. Gupta S., Antillon F.A., Bonilla M. et al. Treatment-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in Central America. *Cancer* 2011;117:4788–95.
- Смертность, связанная с проводимой терапией, в странах с низким уровнем доходов выше, несмотря на схожую интенсивность лечения.*
43. Gupta S., Bonilla M., Gamero M. et al. Microbiology and mortality of pediatric febrile neutropenia in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:276–80.
44. Gupta S., Bonilla M., Valverde P. et al. Treatment-related mortality in children with acute myeloid leukaemia in Central America: incidence, timing and predictors. *Eur J Cancer* 2012;48:1363–9.
45. Caniza M.A., Duenas L., Lopez B. et al. A practical guide to alcohol-based hand hygiene infrastructure in a resource-poor pediatric hospital. *Am J Infect Control* 2009;37:851–4.
46. World Health Organization. Guide to local production: WHO-recommended handrub formulations. http://www.who.int/gpsc/5may/Guide_to_Local_Production.pdf. [Accessed October 2012].
47. World Health Organization. Blood safety and availability. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs279/en/index.html>. [Accessed October 2012].
48. Needleman J., Buerhaus P., Pankratz V.S. et al. Nurse staffing and inpatient hospital mortality. *N Engl J Med* 2011;364:1037–45.
- Исследование, показывающее корреляцию между качеством работы медицинских сестер и исходом заболеваний, которое может быть очень наглядным в детских онкологических центрах в странах с низким уровнем доходов.*
49. Day S.W., Segovia L., Viveros P. et al. Development of the Latin American Center for pediatric oncology nursing education. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:5–6.
50. Day S.W., Garcia J., Antillon F. et al. A sustainable model for pediatric oncology nursing education in low-income countries. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:163–6.
51. Day S.W., McKeon L.M., Garcia J. et al. Use of joint commission international standards to evaluate and improve pediatric oncology nursing care in Guatemala. *Pediatr Blood Cancer* 2012. [Epub ahead of print].
52. Wolfe J. Recognizing a global need for high quality pediatric palliative care. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:187–8.
53. Delgado E., Barfield R.C., Baker J.N. et al. Availability of palliative care services for children with cancer in economically diverse regions of the world. *Eur J Cancer* 2010;46:2260–6.
- Ограниченный доступ к паллиативной помощи и менеджменту боли в странах с низким уровнем доходов.*
54. Shad A., Ashraf M.S., Hafeez H. Development of palliative-care services in a developing country: Pakistan. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:S62–S63.
55. Ddungu H. Palliative care: what approaches are suitable in developing countries? *Br J Haematol* 2011;154:728–35.
56. World Health Organization. WHO Model list of essential medicines for children (3rd List, March 2011). <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>. [Accessed October 2012].
57. International Narcotics Control Board. Report of the International Narcotics Control Board for 2010. <http://www.incb.org/incb/en/publications/annualreports/annual-report-2010.html>. [Accessed October 2012].
58. Hesseling P., Molyneux E., Kamiza S. et al. Endemic Burkitt lymphoma: a 28-day treatment schedule with cyclophosphamide and intrathecal methotrexate. *Ann Trop Paediatr* 2009;29:29–34.
59. Traoré F., Coze C., Atteby J.-J. et al. Cyclophosphamide monotherapy in children with Burkitt lymphoma: a study from the French-African Pediatric Oncology Group (GFAOP). *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:70–6.
60. Molyneux E.M., Rochford R., Griffin B. et al. Burkitt’s lymphoma. *Lancet* 379:1234–44.
61. Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008;22:1144–53.
62. Hunger S.P., Sung L., Howard S.C. Treatment strategies and regimens of graduated intensity for childhood acute lymphoblastic leukemia in low-income countries: a proposal. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:559–65.
- Рекомендации по лечению ОЛЛ как вариант улучшения результатов терапии со сниженной токсичностью.*
63. Sitaresmi M.N., Mostert S., Gundy C.M. et al. Health-care providers’ compliance with childhood acute lymphoblastic leukemia protocol in Indonesia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:732–6.
64. Bhatia S., Landier W., Shangguan M. et al. Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30:2094–101.
65. Mostert S., Sitaresmi M.N., Gundy C.M. et al. Comparing childhood leukaemia treatment before and after the introduction of

- a parental education programme in Indonesia. Arch Dis Childhood 2010;95:20–5.
66. Masera G. Bridging the childhood cancer mortality gap between economically developed and low-income countries. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:710–2.
67. Ekenze S.O., Ekwunife H., Eze B.I. et al. The burden of pediatric malignant solid tumors in a developing country. J Trop Pediatr 2010;56:111–4.
68. Qaddoumi I., Unal E., Diez B. et al. Web-based survey of resources for treatment and long-term follow-up for children with brain tumors in developing countries. Childs Nerv Syst 2011;27:1957–61.
69. Israëls T., Moreira C., Scanlan T. et al. SIOP PODC: clinical guidelines for the management of children with Wilms tumour in a low income setting. Pediatr Blood Cancer 2013;60:5–11.
70. Al-Jumaily U., Ayyad O., Masarweh M. et al. Improved care of rhabdomyosarcoma in Jordan using less intensive therapy. Pediatr Blood Cancer 2013;60:53–8.
71. Rivera G.K., Quintana J., Villarroel M. et al. Transfer of complex frontline anticancer therapy to a developing country: the St. Jude osteosarcoma experience in Chile. Pediatr Blood Cancer 2008;50:1143–6.
72. Israëls T., Chagaluka G., Pidini D. et al. The efficacy and toxicity of SIOP preoperative chemotherapy in Malawian children with a Wilms tumour. Pediatr Blood Cancer 2012;59:636–41.
73. Wilimas J.A., Wilson M.W., Haik B.G. et al. Development of retinoblastoma programs in Central America. Pediatr Blood Cancer 2009;53:42–6.
- Модель формирования региональных образовательных центров в области детской онкологии.*
74. Palma J., Mosso C., Paris C. et al. Establishment of a pediatric HSCT program in a public hospital in Chile. Pediatr Blood Cancer 2006;46:803–10.
75. Palma J., Salas L., Carrión F. et al. Haploidentical stem cell transplantation for children with high-risk leukemia. Pediatr Blood Cancer 2012;59:895–901.
76. Weatherall D.J. The challenge of haemoglobinopathies in resource-poor countries. Br J Haematol 2011; 154:736–44.
77. Ribeiro R., Pui C.-H. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in low- and middle-income countries: challenges and opportunities. Leuk Lymphoma 2008;49:373–6.
78. Scanlan T., Kaijage J. From Denis Burkitt to Dar es Salaam. What happened next in East Africa? – Tanzania’s story. Br J Haematol 2012;156:704–8.
79. Hazin R., Qaddoumi I. Teleoncology: current and future applications for improving cancer care globally. Lancet Oncol 2010;11:204–10.
80. Santiago T.C., Jenkins J.J., Pedrosa F. et al. Improving the histopathologic diagnosis of pediatric malignancies in a low-resource setting by combining focused training and telepathology strategies. Pediatr Blood Cancer 2012;59:221–5.
81. Denburg A.E., Joffe S., Gupta S. et al. Pediatric oncology research in low income countries: ethical concepts and challenges. Pediatr Blood Cancer 2012;58:492–7.
82. Quintana Y., Patel A., Naidu P. et al. POND4Kids: a web-based pediatric cancer database for hospital-based cancer registration and clinical collaboration. In: Borycki E.M. et al., editors. International perspectives in health informatics 2011. IOS Press; 2011. Pp. 227–231.
83. Eden T., Pui C.-H., Schrappe M. et al. All children have a right to full access to treatment for cancer. Lancet 2004;364: 1121–2.