

# CWS-2007-HR

## Рандомизированное исследование фазы III Кооперативной исследовательской группы по мягкотканым саркомам (Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe) по лечению локализованной рабдомиосаркомы высокого риска и локализованных РМС-подобных мягкотканых сарком у детей, подростков и молодых взрослых

*Версия 1.0 от 01.07.2009*

## 2. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### 2.1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

CWS-2007-HR – исследование, проводимое Исследовательской группой CWS (кооперативной исследовательской группой по мягкотканым саркомам) при содействии Немецкого общества по детской онкологии и гематологии (GPOH) в сотрудничестве со Шведской рабочей группой по солидным опухолям детского возраста и Польской исследовательской группой по солидным опухолям детского возраста. Некоторые швейцарские центры также будут участвовать в CWS-2007-HR. Другие страны или центр могут также участвовать в этом исследовании, если они удовлетворяют его требованиям (по поводу дальнейшей информации свяжитесь с Исследовательским центром CWS).

Три ведущие европейские кооперативные группы по клиническим испытаниям, изучающие мягкотканые саркомы (МгТС) у детей, подростков и молодых взрослых, – а именно SIOP-MMT, итальянская AIEOP-STSC (ранее ICG) и Исследовательская группа CWS, представляющая Австрию, Германию, Польшу, Швецию и часть Швейцарии, – основали общеевропейскую межгрупповую сеть, названную EpSSG (Европейская исследовательская группа по мягкотканым саркомам) и согласовали единый протокол, включающий в себя новую риск-стратификацию для локализованной рабдомиосаркомы (РМС). Нерандомизированная часть протокола для локализованной РМС была включена в CWS-guidance в качестве стандартных терапевтических указаний. Однако было невозможно начать запланированное общеевропейское рандомизированное клиническое испытание, так как оно подпадает под действие директив 2001/20/ЕС и 2005/28/ЕС. Существенные различия в интерпретации и реализации этих директив в странах–членах ЕС не позволили провести общее клиническое испытание. Поэтому группа CWS решила провести отдельное рандомизированное испытание (т.е. CWS-2007-HR) для пациентов с локализованной РМС групп высокого и очень высокого риска и локализованными РМС-подобными МгТС – то есть внекостной саркомой Юинга (СЮ), периферическими примитивными нейроэктодермальными опухолями (пПНЭО), синовиальной саркомой (СинСар) и недифференцированной саркомой.

Основная цель CWS-2007-HR – исследовать, приводит ли добавление пероральной поддерживающей химиотерапии О-Т1Е (этопозид, идарубицин, трофосфамид) в течение 6 месяцев (*рукав В*) после стандартного комбинированного лечения к повышению бессобытийной выживаемости у пациентов с локализованной РМС высокого риска и РМС-подобными МгТС по сравнению с отсутствием дальнейшей терапии (*рукав А*). Влияние поддерживающей терапии О-Т1Е на общую выживаемость, кратковременную и долгосрочную токсичность и качество жизни также будет изучаться, и все результаты лечения будут сравниваться с результатами предшествующих исследований CWS и других европейских испытаний в рамках сети EpSSG. Рекомендуется, чтобы все пациенты перед включением в CWS-2007-HR получали комбинированное лечение в соответствии с согласованным европейским протоколом как «лучшее доступное в настоящее время».

лечение» – например, в соответствии с рекомендациями CWS или же сравнимыми североамериканскими рекомендациями Группы по детской онкологии (COG).

**ВНИМАНИЕ: Исследовательская группа CWS осуществляет несколько протоколов по лечению мягкотканых сарком**

(за дальнейшей информацией обращайтесь в Исследовательский центр CWS или посетите домашнюю страницу CWS – [cws.olgahospital-stuttgart.de](http://cws.olgahospital-stuttgart.de)):

- **CWS-2007-HR:** *рандомизированное исследование лечения локализованной рабдомиосаркомы высокого риска (группы высокого и очень высокого риска) и РМС-подобных мягкотканых сарком, удовлетворяющих требованиям исследования (настоящий протокол)*
- **CWS-guidance:** стандартные инструкции по терапии и эпидемиологическое исследование по:
  - Локализованной и метастатической рабдомиосаркоме
  - Локализованным и метастатическим РМС-подобным мягкотканым саркомам
  - Локализованным и метастатическим не-РМС-подобным мягкотканым саркомам (НРПС) и редким мягкотканым опухолям
  - Фиброматозам и миофиброматозам (в сотрудничестве с группой PPSTSG)
- **CWS-IV 2002:** исследование фазы II применения топотекана и карбоплатина при метастатических РМС и РМС-подобных МгТС
- **Все зарегистрированные пациенты могут участвовать в сопутствующих биологических и патоморфологических исследованиях** (например, см. CWS-guidance)

Была организована общая рабочая группа Немецкого противоракового общества (Междисциплинарная рабочая группа по мягкотканым саркомам, IAWS) с участием детских онкологов GPOH и DGOH. Цель группы IAWS – интенсифицировать сотрудничество в области исследований МгТС и разработать общий протокол для лечения не-РМС-подобных сарком «взрослого типа» у пациентов детского и взрослого возраста.

## **2.2. ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Клиническое испытание будет проводиться Исследовательской группой CWS в центрах, сотрудничающих с соответствующими национальными группами Германии, Австрии, Швеции, Польши и Швейцарии. Пациенты, удовлетворяющие требованиям исследования, должны до включения в клиническое испытание получить комбинированное лечение согласно стандартным рекомендациям для МгТС (например, согласно CWS-guidance или сравнимым североамериканским протоколам COG). Если пациенты удовлетворяют критериям включения в CWS-2007-HR по завершении стандартного лечения, они должны быть зарегистрированы. Так как регистрация в CWS-2007-HR требует информированного согласия на регистрацию и рандомизацию, в форме регистрации CWS-2007-HR должен также указываться запрос на рандомизацию (“CWS Registration&Randomisation Request Form”).

[...]

**ВАЖНО:** Этот документ описывает рандомизированное клиническое испытание для локализованных МгТС высокого риска и предоставляет информацию о процедурах при включении пациентов в него. Он не предназначен для использования в качестве памятки или инструкции для лечения других пациентов. Документ составлялся с максимальным вниманием, но могут понадобиться поправки или изменения. Мы просим все центры-участники через регулярные промежутки времени проверять действенность их версии протокола. [...] Участники должны соблюдать требования конфиденциальности, касающиеся содержания данного протокола. **Никакая его часть не может**

**воспроизводиться или распространяться без предварительного разрешения Исследовательского центра CWS! CWS-2007-HR должен использоваться только лицами и центрами, участвующими в исследовании, и не должен пересылаться никому без письменного информированного согласия со стороны Исследовательского центра CWS.**

Проведение терапии согласно протоколу и сопроводительного лечения требует высокого уровня медицинской и личной компетентности; оно возможно только в специализированных центрах с адекватной инфраструктурой. Экстренная ситуация, связанная с осложнениями основного заболевания или его лечения, может возникнуть у любого пациента в любое время. Поэтому этически и юридически неправомерно лечить пациентов согласно этому протоколу в учреждениях, которые не являются центрами-участниками, не подписывали соответствующую форму и не удовлетворяют минимальным критериям участия.

Ответственность за проведение лечения согласно протоколу лежит на участниках исследования. Поэтому лечение детей с МгТС должно проводиться опытным коллективом с мультидисциплинарной компетенцией. [...].

Все рекомендации данного протокола, особенно дозировки препаратов, необходимо сравнивать с общепринятыми рекомендациями. До включения пациентов в это клиническое испытание исследователи должны удостовериться, что требования к участию в нем выполнены. [...]

**Каждый врач является ответственным за лечение пациента и за применение препаратов, рекомендованных в протоколе!**

## **2.3. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПРОТОКОЛА**

<b>Название исследования</b>	Рандомизированное клиническое испытание фазы III Кооперативной исследовательской группы по мягким саркомам для локализованной рабдомиосаркомы высокого риска и локализованных рабдомиосаркомо-подобных мягкотканых сарком у детей, подростков и молодых взрослых, <b>CWS-2007-HR</b>
<b>Заболевание</b>	Локализованная рабдомиосаркома (РМС) и локализованные РМС-подобные мягкотканые саркомы, то есть внекостная саркома Юинга (СЮ), периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО), синовиальная саркома (СинСар) и недифференцированная саркома
<b>Краткое название</b>	CWS-2007-HR для локализованных РМС и РМС-подобных МгТС высокого риска
<b>Первичная цель</b>	1. Исследовать, приводит ли добавление пероральной поддерживающей терапии О-ТІЕ (этопозид, идарубицин, трофосфамид) в течение 6 месяцев к повышению бессобытийной выживаемости у пациентов с локализованными РМС и РМС-подобными мягкоткаными саркомами высокого риска
<b>Вторичные цели</b>	2. Исследовать, влияет ли добавление пероральной поддерживающей терапии (О-ТІЕ) в течение 6 месяцев после стандартного комбинированного лечения на следующие результаты: общую выживаемость, кратковременную токсичность и отдаленные последствия у пациентов с локализованными РМС и РМС-подобными МгТС высокого риска 3. Повторно оценить согласованную европейскую риск-стратификацию РМС в рамках Европейской исследовательской группы по мягкотканым саркомам (ЕрSSG)

	<p>4. Сравнить результаты CWS-2007-HR, касающиеся бессобытийной и общей выживаемости, кратко- и долгосрочной токсичности и качества жизни (в сотрудничестве с Бюро GPOH по отдаленным последствиям), с результатами предшествующих исследований CWS и других клинических испытаний в рамках сети EpSSG.</p> <p>Это исследование будет сопровождаться проспективными патоморфологическими и биологическими исследованиями.</p> <p>Если пациенты участвуют в этих <u>сопутствующих исследованиях</u>, будут рассматриваться также следующие цели:</p> <p>5. Оценить диагностическую и прогностическую роль различных подтипов химерных генов при альвеолярной РМС, синовиальной саркоме и внекостной саркоме из семейства саркомы Юинга.</p> <p>6. Оценить прогностическую роль минимальной метастатической/резидуальной болезни (ММБ/МРБ).</p> <p>7. Собрать образцы опухолей и соответствующие образцы костного мозга/крови (как часть «опухолевого банка» GPOH) для дальнейшего анализа молекулярных характеристик МгТС, благодаря которому возникнут более объективные основания для новой, усовершенствованной классификации и терапевтических решений.</p>
<b>Структура исследования</b>	<p>Рандомизированное открытое многоцентровое проспективное неслепое клиническое испытание фазы III для локализованных мягкотканых сарком высокого риска у детей, подростков и молодых взрослых &lt; 21 года</p>
<b>Критерии возможности включения</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Письменное информированное согласие на регистрацию, рандомизацию, сбор и передачу данных и хранение опухолевого материала</li> <li>• Патоморфологически (в том числе молекулярно-патологически) доказанный диагноз рабдомиосаркомы (РМС) или РМС-подобной мягкотканной саркомы (МгТС) и наличие опухолевого материала для патоморфологической экспертизы</li> <li>• Возраст к моменту рандомизации &gt; 6 месяцев и &lt; 21 лет</li> <li>• Рабдомиосаркома группы «высокого риска», то есть: <ul style="list-style-type: none"> <li>- эРМС, N0, M0, IRS II&amp;III, &gt;5 см или &gt;10 лет, в EXT, HN-PM, ОTH, UG-BP или</li> <li>- эРМС, N1, M0, любая группа IRS, любой размер и возраст</li> <li>- аРМС, N0, M0, любая группа IRS, любой размер и возраст (исключение: паратестикулярная аРМС не годится)</li> </ul> </li> <li><i>или</i></li> <li>Рабдомиосаркома группы «очень высокого риска», то есть: <ul style="list-style-type: none"> <li>- аРМС, N1, M0, IRS II&amp;III, любой размер и возраст</li> </ul> </li> <li><i>или</i></li> <li>- локализованная РМС-подобная мягкотканная саркома высокого риска: <ul style="list-style-type: none"> <li>- внекостная СЮ, пПНЭО, недифференцированная саркома: любая N, M0, любая группа IRS, любой размер и возраст</li> <li>- СинСар, любая N, M0, любой размер и возраст (исключение: СинСар IRSI&amp;II, не T2b, N0, M0 не годится)</li> </ul> </li> <li>• отсутствие ранее возникшего заболевания, не дающего возможность провести лечение (особенно заболеваний, перечисленных в информационных материалах о медицинском</li> </ul>

	<p>препарате – таких как сердечная, печеночная, метаболическая или почечная дисфункция; гиперчувствительность)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствие предшествующих злокачественных опухолей</li> <li>• возможность длительного последующего наблюдения в учреждении, где пациент проходит лечение</li> <li>• состояние ремиссии (согласно определению CWS-2007-HR – см. раздел 7.1.8) к моменту рандомизации после стандартного комбинированного лечения, например, в соответствии с CWS-guidance</li> </ul>
<b>Критерии исключения</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Беременность или лактация</li> <li>• Другое состояние, препятствующее проведению терапии согласно протоколу (например, ВИЧ, психиатрическое заболевание и т.п.)</li> <li>• Для ведущих половую жизнь женщин и мужчин в рамках рукава В (терапия О-ТІЕ): отказ использовать эффективную контрацепцию (например, оральную контрацепцию или внутриматочную спираль)</li> </ul>
<b>Ожидаемое число участников</b>	<p>На основании набора пациентов в предшествующие исследования CWS с 1981 г. и в соответствии с данными Немецкого регистра по детским злокачественным опухолям: предполагается, что в период набора участников в Германии, Австрии, Польше, Швеции и Швейцарии будет приблизительно 375 пациентов, удовлетворяющих требованиям данного исследования; предполагается, что около 320 из них будут рандомизированы в CWS-2007-HR (см. главу 17)</p>
<b>Терапия</b>	<p>Если после стандартного комбинированного лечения удовлетворены критерии включения, пациенты рандомизируются и получают один из двух вариантов лечения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Рукав А</i>: отсутствие дальнейшей терапии (<i>то есть стандартное лечение</i>) или</li> <li>• <i>Рукав В</i>: 25 недель пероральной поддерживающей терапии 8 курсами О-ТІЕ, состоящей из 4 курсов трофосфамида и идарубицина (ТІ; кумулятивные дозы на курс 1.5 г/м<sup>2</sup> ТRO, 20 мг/м<sup>2</sup> ІDA), чередующихся с 4 курсами трофосфамида и этопозиды (ТЕ; кумулятивные дозы на курс 1.5 г/м<sup>2</sup> ТRO, 500 мг/м<sup>2</sup> ЕТО)</li> </ul>
<b>Первичная конечная точка</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Трехлетняя бессобытийная выживаемость</li> </ul>
<b>Вторичная конечная точка</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пятилетняя общая выживаемость</li> </ul>
<b>Статистика</b>	<p>Поверочный анализ с использованием статистики логрангового критерия, чтобы показать повышение трехлетней бессобытийной выживаемости с 60% до 75%, при alpha=0.05, beta=0.2 и мощности 0.8.</p> <p>Поправки для множественных сравнений не вводились (см. главу 17).</p>
<b>Начало и окончание исследования</b>	<p>Начало регистрации в Германии 01.07.2009, конец набора пациентов 30.06.2015, за которым следует наблюдение не менее 3 лет.</p> <p>Для оценки пятилетней общей выживаемости необходимо последующее наблюдение до 30.06.2020.</p>

<b>Общая продолжительность исследования</b>	Период набора пациентов: 6 лет + последующее наблюдение 3 года = минимальная продолжительность 9 лет (01.07.2008 – 30.06.2018) Для оценки пятилетней общей выживаемости необходимо последующее наблюдение до 30.06.2020.
<b>Глава исследовательской группы</b>	Проф. д-р Е. Koscielniak, Штутгарт, Германия Заместитель: проф. д-р Т. Klingebiel, Франкфурт, Германия
<b>Спонсор</b>	Университетская клиника г. Тюбингена, Германия

## 2.5. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>AE</b>	<b>НЯ</b>	Нежелательное явление
<b>ADR</b>		Адриамицин (доксорубицин)
<b>AIEOP</b>		Итальянская ассоциация детской гематологии и онкологии и AIEOP-STSC как комитет по мягкотканым саркомам
<b>AIO</b>		Рабочая группа по терапевтической онкологии (нем.)
<b>AMD</b>		Актиномицин-D (дактиномицин)
<b>AMG</b>		Законодательство о лекарственных препаратах
<b>ANC</b>	<b>АЧН</b>	Абсолютное число нейтрофилов
<b>APRO</b>		Рабочее общество по детской радиоонкологии
<b>AR</b>	<b>НР</b>	Нежелательная реакция
<b>ASCT</b>	<b>Ауто-TСК</b>	Аутологичная трансплантация стволовых клеток
<b>BfArM</b>		Германский институт по лекарственным средствам и медицинской продукции
<b>Bid</b>		bis dies (два раза в день)
<b>CEVAIE</b>		Режим химиотерапии: CARBO, EPI, VCR, AMD, IFO, ETO
<b>CNS</b>	<b>ЦНС</b>	Центральная нервная система
<b>COG</b>		Группа по детской онкологии
<b>CRF</b>		Форма отчета об истории болезни (Case report form)
<b>CSF</b>	<b>ЦСЖ, СМЖ</b>	Цереброспинальная жидкость, ликвор
<b>CT</b>	<b>КТ</b>	Компьютерная томография
<b>CTCAE</b>		Общие критерии токсичности для нежелательных явлений
<b>CWS</b>		Кооперативная группа по мягкотканым саркомам GPOH (нем.)
<b>DFS</b>		Безрецидивная выживаемость
<b>DSA</b>		Цифровая субтракционная ангиография
<b>ECG</b>	<b>ЭКГ</b>	Электрокардиограмма
<b>Echo</b>	<b>ЭхоКГ</b>	Эхокардиография
<b>EEG</b>	<b>ЭЭГ</b>	Электроэнцефалограмма
<b>EES</b>		Внекостная саркома Юинга
<b>EFS</b>		Бессобытийная выживаемость
<b>EpSSG</b>		Европейская исследовательская группа по мягкотканым саркомам детского возраста
<b>ETO</b>		Этопозид (VP-16)
<b>EXT</b>		Локализация опухоли: конечности
<b>GCCR</b>		Немецкий регистр детских злокачественных опухолей
<b>GCP</b>		Надлежащая клиническая практика
<b>G-CSF</b>	<b>Г-КСФ</b>	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
<b>GPOH</b>		Общество детской онкологии и гематологии (нем.)
<b>HDC</b>	<b>ВДХТ</b>	Высокодозная химиотерапия

<b>HN-nonPM</b>		Локализация опухоли: голова и шея, не параменингеальная
<b>HN-PM</b>		Локализация опухоли: голова и шея, параменингеальная
<b>HR</b>		Высокий риск
<b>IAWS</b>		Междисциплинарная рабочая группа по мягкотканым саркомам (AIO, ARO, CAO, CWS/GPOH, DGCh, AOP)
<b>ICG</b>		Итальянская кооперативная группа, сейчас AIEOP-STSC
<b>IDA</b>		Идарубицин
<b>IFO</b>		Ифосфамид
<b>IMP</b>		Исследуемый лекарственный продукт
<b>IRS</b>		Межгрупповая исследовательская группа по рабдомиосаркоме (США), в настоящее время Комитет группы детской онкологии (COG) по мягкотканым саркомам (STS)
<b>ITCC</b>		Инновационные методы терапии для детей, больных раком
<b>i.th.</b>	<b>и/т</b>	интратекальный
<b>i.v.</b>	<b>в/в</b>	внутривенный
<b>I<sup>2</sup>VA</b>		Режим химиотерапии: IFO, VCR, AMD
<b>LESS</b>		Исследование по наблюдению за отдаленными последствиями
<b>LN</b>	<b>л/у</b>	Лимфатический узел
<b>MMD</b>	<b>ММБ</b>	Минимальная метастатическая болезнь (см. МРБ)
<b>MMT</b>		Комитет по злокачественным мезенхимальным опухолям (то есть Исследовательская группа SIOP-MMT)
<b>MRD</b>	<b>МРБ</b>	Минимальная резидуальная (остаточная) болезнь (см. ММБ)
<b>MRI</b>	<b>МРТ</b>	Магнитно-резонансная томография
<b>Non-RMS=NRSTS</b>		Нерабдомиосаркоматозная мягкотканная саркома
<b>ORB</b>		Локализация опухоли: орбита
<b>OS</b>		Общая выживаемость
<b>OTH</b>		«Другие» локализации опухолей, помимо EXT, ORB, HN-PM, HN-non PM, UG-BP, UG-non BP
<b>O-TIE</b>		Режим пероральной поддерживающей терапии: IDA, ЕТО, ТРО
<b>p.o.</b>		per os, перорально
<b>PCP</b>		Пневмоцистная ( <i>Pneumocystis carinii</i> ) пневмония
<b>PD</b>	<b>ПБ</b>	Прогрессия болезни
<b>PET</b>	<b>ПЭТ</b>	Позитронно-эмиссионная томография
<b>PI</b>		Главный исследователь
<b>pPNET</b>	<b>пПНЭО</b>	Периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль
<b>PPSTSG</b>		Польская исследовательская группа по солидным опухолям детского возраста
<b>RISK</b>		Регистр радиогенных отдаленных последствий
<b>RMA</b>	<b>аРМС</b>	Альвеолярная рабдомиосаркома
<b>RME</b>	<b>эРМС</b>	Эмбриональная рабдомиосаркома
<b>RMS</b>	<b>РМС</b>	Рабдомиосаркома
<b>RMS NOS</b>		Рабдомиосаркома без дополнительной характеристики
<b>SAE</b>	<b>СНЯ</b>	Серьезное нежелательное явление
<b>SAR</b>	<b>СНР</b>	Серьезная нежелательная реакция
<b>SIOP</b>		Международное общество детской онкологии (франц.)
<b>STS</b>	<b>МгТС</b>	Мягкотканная саркома
<b>SUR</b>		Выживаемость

<b>SUSAR</b>	<b>ПНСР</b>	Подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция
<b>SySa</b>	<b>СинСар</b>	Синовиальная саркома
<b>TMF</b>		Основной файл испытания
<b>TRO</b>		Трофосфамид
<b>UAR</b>		Непредвиденная нежелательная реакция
<b>UDS</b>		Недифференцированная саркома
<b>UG-BP</b>		Локализация опухоли: мочеполовая система, мочевого пузыря/простата
<b>UG-non BP</b>		Локализация опухоли: мочеполовая система, не мочевого пузыря/простата
<b>VAIA</b>		Режим химиотерапии: VCR, AMD, IFO, ADR
<b>VCR</b>		Винкристин
<b>VOD</b>		Веноокклюзивная болезнь
<b>WBC</b>		Уровень лейкоцитов

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>2. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ .....</b>	<b>1</b>
2.1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ .....	1
2.2. ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	2
2.3. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПРОТОКОЛА .....	3
2.5. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	6
<b>СОДЕРЖАНИЕ.....</b>	<b>8</b>
<b>3. ПРЕДПОСЫЛКИ .....</b>	<b>10</b>
3.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ .....	11
3.2. ОБОСНОВАНИЕ ПЕРОРАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ.....	12
3.2.1. Сравнение пероральной поддерживающей терапии с двойной высокодозной терапией в протоколе CWS-96 для метастатической мягкотканной саркомы .....	12
3.2.2. Клиническое испытание CWS-2002-P для локализованных МгТС в качестве пилотного исследования EpSSG.....	13
3.2.3. Обоснование использования О-ТГЕ для локализованных МгТС .....	14
3.2.4. Обоснование применения рекомендованных препаратов и их дозировки .....	15
3.3. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРОТОКОЛЕ .....	18
3.4. ЗНАЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ.....	19
<b>4. ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>20</b>
4.1. ПЕРВИЧНЫЕ ЦЕЛИ .....	20
4.2. ВТОРИЧНЫЕ ЦЕЛИ .....	20
<b>5. СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>21</b>
5.1. ТИП ИССЛЕДОВАНИЯ.....	21
5.2. ЧИСЛО УЧАСТНИКОВ.....	21
5.3. ВОЗМОЖНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ .....	21
5.4. РАНДОМИЗАЦИЯ .....	22
5.5. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	22
<b>6. ЦЕНТРЫ-УЧАСТНИКИ.....</b>	<b>22</b>
<b>7. ОТБОР ПАЦИЕНТОВ.....</b>	<b>23</b>
7.1. КРИТЕРИИ ВОЗМОЖНОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ .....	23
7.2. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛЮЧЕНИИ В ИССЛЕДОВАНИЕ .....	25
7.2.1. Патоморфология и биология .....	25
7.2.2. Местное лечение .....	26
<b>8. ПРОЦЕДУРА РЕГИСТРАЦИИ И РАНДОМИЗАЦИИ .....</b>	<b>26</b>
8.1. РЕГИСТРАЦИЯ И РАНДОМИЗАЦИЯ .....	26



<b>9. ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ.....</b>	<b>27</b>
9.1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ .....	27
9.1.1. Учет и маркировка препаратов.....	27
9.2. ПРЕПАРАТЫ .....	27
9.3. ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ.....	27
9.3.1. Этопозид (ЕТО) .....	28
9.3.2. Идарубицин (ИДА).....	29
9.3.3. Трофосфамид (ТРО) .....	30
9.4. КУРС Т1.....	31
9.5. КУРС ТЕ.....	32
9.6. ОБЩИЙ ОБЗОР ТЕРАПИИ ДЛЯ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОЙ РАБДОМИОСАРКОМЫ ВЫСОКОГО РИСКА И РМС-ПОДОБНЫХ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ В РАМКАХ CWS-2007-HR .....	33
9.7. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОВОДУ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ О-Т1Е.....	34
9.7.1. Физикальные и лабораторные исследования перед началом поддерживающей терапии.....	34
9.7.2. Условия начала/окончания химиотерапии.....	35
9.7.3. Контроль в ходе курсов химиотерапии .....	35
9.8. МОДИФИКАЦИЯ ДОЗИРОВОК ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ.....	35
9.8.1. Модификация дозировок и примеры применения в зависимости от площади поверхности тела.....	35
9.8.2. Модификация дозировок для пациентов в возрасте < 1 года или с площадью поверхности тела > 2 м <sup>2</sup> .....	36
<b>10. СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ЭКСТРЕННЫЕ СИТУАЦИИ .....</b>	<b>37</b>
10.1. ПРЕДВИДЕННЫЕ СИМПТОМЫ.....	37
10.2. ИНФЕКЦИИ .....	38
<b>11. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ И МЕТОДЫ.....</b>	<b>39</b>
11.1. ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И ПОСЛЕДУЮЩЕМ НАБЛЮДЕНИИ .....	39
11.2. СТАДИРОВАНИЕ .....	39
11.2.1. Дополнительные исследования, нужные при стадировании в особых случаях.....	40
11.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА .....	40
11.4. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
11.5. ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕСТОПОЛОЖЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ .....	41
11.6. ОБСЛЕДОВАНИЯ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ / ОТСУТСТВИЯ ЛЕЧЕНИЯ.....	42
11.6.1. Повторная оценка опухоли .....	42
11.7. ОБСЛЕДОВАНИЯ В КОНЦЕ ЛЕЧЕНИЯ/ОТСУТСТВИЯ ЛЕЧЕНИЯ .....	43
11.8. ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ В СВЯЗИ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПО ЗАВЕРШЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ.....	43
11.9. ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПО ПОВОДУ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ .....	44
11.10. ЭКСПЕРТНЫЕ УЧРЕЖДЕНИЯ.....	44
<b>12. ПАТОМОРФОЛОГИЯ.....</b>	<b>45</b>
<b>13. ПРЕКРАЩЕНИЕ УЧАСТИЯ В ТЕРАПИИ В РАМКАХ ПРОТОКОЛА .....</b>	<b>45</b>
13.1. ДЕЙСТВИЯ ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ УЧАСТИЯ В ТЕРАПИИ В РАМКАХ ПРОТОКОЛА .....	46
13.2. ВОЗМОЖНОСТИ ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ УЧАСТИЯ В ТЕРАПИИ В РАМКАХ ПРОТОКОЛА .....	46
<b>14. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ.....</b>	<b>46</b>
14.1. ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНКИ .....	46
14.2. МЕТОДЫ .....	46
14.3. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПО БОЛЕЗНИ ПРИ ПОСЛЕДУЮЩЕМ НАБЛЮДЕНИИ.....	46
14.4. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ.....	46
<b>15. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ.....</b>	<b>47</b>
15.1. ТОКСИЧНОСТЬ И МОНИТОРИНГ ТОКСИЧНОСТИ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНОВ.....	47
15.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНОВ .....	47
15.2.1. Нежелательное явление.....	47
15.2.2. Нежелательная реакция .....	47
15.2.3. Предвиденные нежелательные явления (реакции) .....	47
15.2.4. Непредвиденная нежелательная реакция .....	47
15.2.5. Серьезное нежелательное явление (СНЯ) или реакция (СНР).....	48
15.2.6. Подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция (ПНСНР).....	48
15.3. СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	48
15.4. ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ ДЛЯ CWS-2007-HR .....	48

15.6. СООБЩЕНИЯ О СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ ИЛИ РЕАКЦИЯХ .....	50
<b>16. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>51</b>
16.1. РАННЕЕ ОКОНЧАНИЕ ИЛИ ПРЕКРАЩЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	51
<b>17. СТАТИСТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ .....</b>	<b>51</b>
17.1. СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ .....	51
17.2. КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ .....	52
17.3. ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ .....	52
17.4. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ .....	52
17.5. ОЦЕНКА РАЗМЕРА ВЫБОРКИ .....	53
17.6.1. Временные точки .....	54
17.6.2. Дополнительная информация .....	54
17.7. ПЛАНИРУЕМЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ АНАЛИЗЫ .....	54
17.7.1. Описание выборки пациентов .....	54
17.7.2. Повторная оценка известных факторов риска .....	55
17.8. АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ .....	55
17.9. ПРАВИЛА ОСТАНОВКИ ИССЛЕДОВАНИЯ ВВИДУ ТОКСИЧНОСТИ .....	55
17.10. ВЫБЫВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	56
<b>21. СОПУТСТВУЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>56</b>
<b>23. ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>	<b>57</b>
I.1. Классификация TNM [см. протокол от 2009, приложения] .....	57
I.2. Классификация клинических групп IRS [см. протокол от 2009, приложения] .....	57
I.3. ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛОКАЛИЗАЦИЙ [см. протокол от 2009, приложения] .....	57
I.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАТУСА РЕЗЕКЦИИ [см. протокол от 2009 – раздел 18.2] .....	57
I.5. КРАТКИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРМИНОВ CWS-2007-HR .....	57
I.6. ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ [см. протокол от 2009, раздел 24.4] .....	58
I.7. ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ТОКСИЧНОСТИ И НЕФРОТОКСИЧНОСТИ [см. протокол от 2009, приложения] .....	58

### 3. ПРЕДПОСЫЛКИ

*В этой главе приведена базовая информация о **рабдомиосаркоме (РМС)** и РМС-подобных мягкотканых саркомах, дан краткий обзор результатов лечения и современных данных от ведущих исследовательских групп Европы и Америки. См. более подробную информацию в CWS-guidance.*

Прогноз при лечении детей с локализованной рабдомиосаркомой резко улучшился с началом использования согласованного комбинированного лечения. Процент излечения возрос с 25% в начале 70-х годов, когда в лечение была впервые включена полихимиотерапия, до приблизительно 70% в более недавнее время. Основную роль в разработке новых стратегий сыграли кооперативные группы по клиническим исследованиям в Европе и Северной Америке. Они оптимизировали терапию для детей с РМС, варьируя сложность лечения в зависимости от известных прогностических факторов, таких как локализация, стадия и гистологический подтип. Роль лучевой терапии, операции и химиотерапии в различных группах риска исследовалась в ряде многоцентровых клинических испытаний по обе стороны Атлантического океана.

Исследовательская группа CWS, куда входит не только Германия, но и центры в Австрии, Швеции, Польше и Швейцарии, традиционно сотрудничает с итальянским комитетом AIEOP по мягкотканым саркомам (AIEOP STSC, ранее ICG: Итальянская кооперативная группа по мягкотканым саркомам детского возраста) и комитетом SIOP по злокачественным мезенхимальным опухолям (ММТ). После согласования определения групп риска в 1996 году было начато совместное исследование с рандомизацией режима химиотерапии в группе высокого риска с целью изучить значимость более интенсивной химиотерапии при РМС-подобных опухолях: рандомизация проводилась между режимом CEVAIE, используемым в протоколе Европейской интергруппы для стадии IV, и стандартным лечением, то есть VAIA в немецком/итальянском исследовании CWS/RMS-96 или I<sup>2</sup>VA в ММТ-95. В то время различия в подходах к местному лечению не

позволили запланировать общее исследование. В обоих исследованиях не был получен улучшенный результат для пациентов, получавших курсы CEVAIE<sup>1</sup>: анализ, проведенный в 2004 г., не показал различий в бессобытийной выживаемости между терапией VAIA и CEVAIE (трехлетняя бессобытийная выживаемость 59% и 59%, трехлетняя общая выживаемость 78% и 74% – группа CWS, неопубликованные данные) или между I<sup>2</sup>VA и CEVAIE (трехлетняя бессобытийная выживаемость 65% и 63%, трехлетняя общая выживаемость 81% и 79% – исследовательская группа MMT, неопубликованные данные). На основе этого анализа режим I<sup>2</sup>VA был объявлен стандартной терапией (ввиду более низкой токсичности) для группы высокого риска при локализованной РМС.

Аналогичные неудовлетворительные результаты были получены для РМС-подобных внекостных опухолей семейства саркомы Юинга (внекостной саркомы Юинга СЮ и периферических примитивных нейроэктодермальных опухолях, пПНЭО), а также недифференцированной саркомы и синовиальной саркомы (СинСар) высокого риска (то есть все случаи СинСар, кроме макроскопически удаленных не-T2b опухолей)<sup>2-6</sup>. Очевидно, что в группах высокого риска срочно необходима разработка более эффективных методов терапии для РМС и РМС-подобных МгТС.

В 2001 г. три ведущие европейские кооперативные исследовательские группы основали общеевропейскую межгрупповую сеть, получившую название EpSSG (Европейская исследовательская группа по мягкотканым саркомам детского возраста) и согласовали единый протокол для локализованной рабдомиосаркомы (РМС) в качестве “клинического испытания по оптимальному использованию”<sup>7</sup>. Сеть EpSSG должна облегчить проведение общеевропейских испытаний по МгТС как гетерогенной группе очень редких заболеваний. Все три исследовательские группы вместе участвовали в разработке общеевропейского протокола для РМС, предлагая сходную стратификацию и указания по местному лечению. Основные эпидемиологические и биологические исследования, проводимые каждой исследовательской группой, должны включать в себя всех детей с МгТС в Европе и создать основу для улучшения биологической характеристики МгТС, которая может использоваться для разработки усовершенствованной стратификации лечения и новых потенциальных терапевтических подходов. По поводу более подробного описания предпосылок и общих замечаний см. CWS-guidance.

*По поводу информации о не-РМС-подобных опухолях, мио-/фиброматозах и других редких гистологических разновидностях см. CWS-guidance, домашнюю страницу CWS ([cws.olgahospital-stuttgart.de](http://cws.olgahospital-stuttgart.de)) или соответствующую литературу.*

### **3.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Частота встречаемости МгТС у детей <15 лет в Германии равна 1.0/100.000 (дальнейшие подробности см. на <http://www.kinderkrebsregister.de>), что приблизительно равно общемировой частоте. Группа опухолей МгТС занимает пятое место по частоте встречаемости у детей и подростков – после лейкозов, опухолей ЦНС, лимфом и опухолей симпатической нервной системы. Они представляют собой крайне гетерогенную группу опухолей. Наиболее распространенный подтип (0.5/100.000 в год среди пациентов < 15 лет) – это рабдомиосаркома (РМС). Среди мальчиков и девочек РМС встречается с почти одинаковой частотой (соотношение мальчиков и девочек среди больных – 1.1:1). Чаше всего эти опухоли возникают в раннем детстве; средний возраст при постановке диагноза приблизительно равен 5 годам.

Клинические испытания CWS, ICG и MMT по мягкотканым саркомам – единственные многоцентровые исследования по лечению локализованных МгТС у детей и подростков среди этих стран-участников. В Германии почти 100% всех случаев РМС и РМС-подобных МгТС в возрасте <15 лет зарегистрированы в Немецком регистре детских злокачественных опухолей (GCCR). Исследовательская группа CWS в течение последних

15 лет регистрировала в Германии за год около 64 пациентов <21 лет с РМС; это означает, что около 95% всех пациентов с РМС, зарегистрированных в GCCR, задокументированы и получали лечение согласно протоколам Исследовательской группы CWS. Такие же соответствия имеют место для РМС-подобных МгТС. Поэтому испытания CWS также представляют собой эпидемиологические исследования, предоставляющие основополагающие данные о частоте встречаемости, терапии и результатах лечения МгТС у детей, подростков и молодых взрослых<sup>8</sup>.

## **3.2. ОБОСНОВАНИЕ ПЕРОРАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

### **3.2.1. Сравнение пероральной поддерживающей терапии с двойной высокодозной терапией в протоколе CWS-96 для метастатической мягкотканной саркомы**

В немецких кооперативных исследованиях мягкотканых сарком CWS-81, -86, -91, и -96 пациенты с первично-метастатическими опухолями составляют около 20% всех зарегистрированных пациентов с РМС-подобными мягкоткаными саркомами. Пятилетняя выживаемость среди этих пациентов низка (около 20–30%), несмотря на использование интенсивной химиотерапии с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или без нее {Crist, 1995 #16; Koscielniak, 1992 #9; Carli, 1999 #25}. В европейских межгрупповых исследованиях (MMT-89 и MMT-91), куда вошли исследовательские группы SIOP-MMT, CWS и ICG, изучалась эффективность очень интенсивного режима полихимиотерапии из 6 препаратов, куда вошло большинство лекарств с доказанной эффективностью при МгТС: ифосфамид, эпирубицин, винкристин, карбоплатин, дактиномицин и этопозид (CEVAIE). Они использовались в концентрациях, близких к максимальным переносимым дозам при использовании в составе комбинации препаратов. В результате у 73% пациентов была достигнута полная ремиссия, причем у 46% – при использовании только химиотерапии. Ответ на химиотерапию (полный + частичный) на неделях 9 и 18 составлял соответственно 83% и 92%<sup>9</sup>. Общая частота достижения полной ремиссии в этом клиническом испытании была выше, чем сообщенная при других исследованиях метастатической рабдомиосаркомы {Felgenhauer, 2000 #39; Sandler, 2001 #38}. Самым частым нежелательным явлением была миелосупрессия. Однако для всей группы пациентов пятилетние бессобытийная и общая выживаемость составили соответственно 24% и 20%. Таким образом, хороший ответ, выраженный в уменьшении опухолевой массы, не привел к повышению выживаемости.

В недавнем исследовании Межгрупповой исследовательской группы по рабдомиосаркоме (128 пациентов) изучалось применение двух новых пар препаратов в рамках терапии фазы II в течение 12 недель (винкристин и мелфалан или ифосфамид и этопозид), после чего применялись винкристин, дактиномицин и циклофосфамид (VAC), а также местное лечение (операция, лучевая терапия) с продолжением терапии комбинацией VM или IE у пациентов с первоначальным ответом. Трехлетняя безрецидивная и общая выживаемость была существенно лучше при IE-содержащем режиме (соответственно 33% и 19%;  $p = 0.043$ ; общая выживаемость соответственно 55% и 27%;  $p = 0.012$ ). Подобно результатам исследования MMT-92, эти данные указывают на необходимость интеграции IE в стратегии лечения метастатической рабдомиосаркомы. В исследованиях MMT-89 и -91 также оценивались потенциальные преимущества использования высокодозного мелфалана для консолидации первой полной ремиссии у детей с рабдомиосаркомой стадии IV. 52 пациента в полной ремиссии после 6 курсов химиотерапии получали “мегатерапию”: 42 пациентам вводили только мелфалан, а 10 детям – мелфалан в сочетании с этопозидом, карбоплатином/этопозидом или тиотепой/бусульфаном и этопозидом. Результаты лечения среди этой группы пациентов сравнивались с результатами у 44 пациентов, которые также достигли полной ремиссии

после 6 курсов идентичной химиотерапии (плюс операция или лучевая терапия), но затем получали обычную химиотерапию до общего числа 12 циклов (четыре цикла). Клинические характеристики и исходные проявления болезни, а также химиотерапия, полученная до достижения полной ремиссии, и ответ на химиотерапию были сравнимыми в обеих группах. Трехлетние бессобытийная и общая выживаемость составили соответственно 29.7% и 40% для пациентов, получавших высокодозный мелфалан и другие высокодозные режимы полихимиотерапии, а для получавших стандартную химиотерапию они были равны соответственно 19.2% и 27.7%. Различие не было статистически значимым ( $p = 0.3$  и  $p = 0.2$  для бессобытийной и общей выживаемости). Однако у получавших мегатерапию наблюдалось значительное удлинение промежутка времени от последнего дня высокодозной химиотерапии или от окончания четвертого цикла ХТ до момента рецидива.

На основании этих данных в немецком исследовании CWS-96<sup>10</sup> режим CEVAIE был рекомендован для пациентов с МгТС стадии IV в качестве лучшей из имеющихся комбинаций препаратов в качестве химиотерапии индукции у пациентов с метастатической опухолью. В качестве первичной цели в CWS-96 сравнивалась эффективность двойной высокодозной химиотерапии (ВДХТ) и пероральной поддерживающей терапии в качестве терапии консолидации у пациентов с первично-метастатическими МгТС. ВДХТ состояла из тандемного цикла тиотепы ( $600 \text{ мг/м}^2$ ) с циклофосфамидом ( $4500 \text{ мг/м}^2$ ) и мелфалана ( $120 \text{ мг/м}^2$ ) с этопозидом ( $1800 \text{ мг/м}^2$ ). Пероральная поддерживающая терапия ("О-ТIE") состояла из трофосфамида (10 дней,  $150 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ ) с этопозидом (10 дней,  $50 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ ) и трофосфамида (10 дней,  $150 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ ) с идарубицином ( $4 \times 5 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ ). В рамках CWS-96 для оценки использовалось 258 пациентов с метастатическими МгТС. Среди них 96 завершили либо терапию О-ТIE ( $n=51$ ), либо ВДХТ ( $n=45$ ). Хотя исследование по своей структуре не было рандомизированным, между этими двумя группами не было существенных различий в отношении известных клинических факторов риска (таких как возраст, пол, гистология, локализация первичной опухоли, размер опухоли, стадии T и N, а также распределение костных и костномозговых метастазов) к моменту окончательного анализа. У 74 из 96 пациентов была РМС, у 14 – РМС-подобные, а у 7 – не-РМС-подобные МгТС. К моменту проведения анализа (июль 2005 г.) были живы 37 пациентов<sup>10</sup>: 26/51 из получавших О-ТIE и 11/45 из получавших ВДХТ. Анализ методом Каплана-Мейера показал, что вероятность пятилетней выживаемости равна 52% для О-ТIE, но лишь 27% для ВДХТ (пятилетняя бессобытийная выживаемость соответственно 44% и 22%,  $p=0.03$  в логранговом тесте). Преимущество О-ТIE перед ВДХТ было еще более очевидным среди пациентов с РМС (соответственно 52% и 15%;  $p=0.001$ ). Таким образом, можно заключить, что О-ТIE лучше, чем ВДХТ, при лечении пациентов с метастатической РМС. Кроме того, О-ТIE – безопасный режим лечения, при котором не фиксировались случаи смерти, связанные с терапией; в результате процент выживаемости существенно превосходит результаты для метастатических МгТС детского возраста в исследованиях, использованных для сравнения<sup>9,11,12</sup>. Ввиду многообещающих результатов поддерживающей терапии О-ТIE в CWS-96 для метастатических МгТС, особенно РМС (см. выше), можно заключить, что поддерживающая терапия дает больше преимуществ пациентам из группы IV по сравнению с высокодозной химиотерапией; следовательно, целесообразно будет изучить роль поддерживающей терапии при локализованных МгТС высокого риска.

### **3.2.2. Клиническое испытание CWS-2002-P для локализованных МгТС в качестве пилотного исследования ErSSG**

Чтобы синхронизировать начало общеевропейского протокола для РМС и оценить, возможно ли проведение новой риск-стратификации и введение новых терапевтических стратегий (например, поддерживающей терапии), Исследовательская группа CWS провела пилотное исследование CWS-2002-P. Это пилотное исследование не было

рандомизированным, но в нем изучались новые элементы, введенные для общеевропейского исследования. CWS-2002-P набирает пациентов с января 2003 г. и предположительно будет закрыто в июне 2007 г. Цель CWS-2002-P для РМС и РМС-подобных МгТС заключалась в том, чтобы оценить ответы на следующие вопросы (здесь не учтены обоснования для не-РМС и сопутствующих биологических исследований):

- Возможно ли введение новой риск-стратификации, где в ходе первичной стратификации впервые будут учтены возраст пациента и размер опухоли, что приведет к исключению антрациклинов из терапии некоторых подгрупп пациентов из бывшей группы высокого риска и к сокращению кумулятивных доз IFO в некоторых подгруппах группы стандартного риска.
- Может ли ранняя антрациклиновая интенсификация в новом режиме VAIA-III улучшить ответ на химиотерапию первой линии в группе высокого риска, включая, например, РМС-подобные МгТС, тем самым приводя к лучшему прогнозу (режим VAIA-III отличается от режима VAIA-II в CWS-96 тем, что в ходе первого цикла химиотерапии используется два, а не один курс с антрациклинами).
- Приводит ли поддерживающая терапия винбластином и циклофосфамидом в группе высокого риска к улучшению прогноза, то есть к уменьшению частоты рецидивов.

Так как исследование CWS-2002-P все еще продолжается, его результаты пока невозможно оценить. Промежуточный анализ был представлен на последней встрече комитета Исследовательской группы CWS в Штутгарте 28 июля 2006 г. на основе данных по состоянию на 10.07.2006 после включения в исследование 358 пациентов с РМС или РМС-подобными МгТС. Этот анализ показал, что продолжение исследования является оправданным. Однако, поскольку окончательный анализ результатов CWS-96 IV показал значительное повышение бессобытийной выживаемости у пациентов, получавших поддерживающую терапию О-ТІЕ<sup>10</sup>, комитет CWS решил провести рандомизированное исследование этой терапии среди пациентов с РМС и РМС-подобными МгТС высокого риска.

### **3.2.3. Обоснование использования О-ТІЕ для локализованных МгТС**

Необходимо улучшить результаты терапии при локализованных РМС высокого риска и РМС-подобных МгТС. По опыту CWS-96 и сравнительных исследований для локализованной РМС было показано, что дальнейшее увеличение дозоинтенсивности у пациентов с неблагоприятными характеристиками (такие как неблагоприятная локализация, большой размер опухолей, более старший возраст или альвеолярный подтип) не приводит к улучшению прогноза<sup>7,13,14</sup> {Carli, 1999 #24}. Хотя с использованием различных интенсивных режимов терапии достигается полная клиническая ремиссия, остающаяся минимальная резидуальная болезнь (резистентная к интенсивной химиотерапии) является препятствием к существенному повышению излечиваемости. Поэтому очень важно выделить новые терапевтические подходы, чтобы повысить выживаемость среди пациентов высокого риска с локализованными МгТС.

С некоторым успехом использовалась низкодозная непрерывная химиотерапия<sup>15</sup>, и были выдвинуты новые гипотезы по поводу противоопухолевых механизмов<sup>16</sup>. Метрoномная низкодозная непрерывная химиотерапия, то есть поддерживающая терапия, может действовать по другим механизмам, нежели интенсивная химиотерапия<sup>16,17</sup>. Поэтому есть шанс, что она позволит избавиться от минимальной резидуальной болезни, резистентной к интенсивной химиотерапии. Даже если остающаяся минимальная резидуальная болезнь не может быть полностью уничтожена благодаря О-ТІЕ, поддерживающая терапия может привести к более позднему наступлению рецидива и, возможно, к улучшению общей выживаемости, так как было показано, что более поздние рецидивы связаны с лучшей послерецидивной выживаемостью, чем ранние рецидивы<sup>18</sup>. Еще одно преимущество поддерживающей терапии - низкая токсичность низкодозного лечения. Кроме того, в

отличие от поддерживающей терапии винорельбином и циклофосфамидом, которая использовалась исследовательскими группами ММТ и АЕОР, поддерживающая терапия О-ТПЕ может применяться перорально в амбулаторном режиме, что делает ее особенно целесообразной для пациентов-детей (с учетом небольшого среднего возраста пациентов с МгТС и особенностей химиотерапии в детской онкологии). Ожидается лишь небольшая токсичность, связанная с О-ТПЕ. Трофосфамид при пероральном приеме проявляет низкую, в основном гематологическую, токсичность; при этом было показано, что в некоторых моделях солидных опухолей он проявляет антиангиогенный эффект<sup>19-22</sup>. Далее, судя по опубликованным данным, трофосфамид эффективнее циклофосфамида и, в отличие от циклофосфамида и ифосфамида, действует не только на пролиферирующие, но и на “покоящиеся” стволовые клетки<sup>20</sup>. Этопозид в сочетании с ифосфамидом – основным метаболитом трофосфамида – и в сочетании с винкристином был в исследованиях IRS приблизительно так же эффективен при РМС, как и стандартная химиотерапевтическая комбинация VAC, и было обнаружено, что он очень эффективен в комбинации EVAIA (исследование CWS-91) при РМС и РМС-подобных МгТС<sup>12,23,24</sup>. Токсичность низкодозного этопозид при пероральном применении обычно невелика, а кумулятивная доза слишком низка, чтобы можно было ожидать развития вторичных злокачественных опухолей (кумулятивная доза <3 г/м<sup>2</sup>)<sup>25</sup>. Маловероятно, чтобы пероральный низкодозный идарубицин (IDA) при метрономном режиме, таком как О-ТПЕ, проявлял бы дополнительное кардиотоксическое действие даже у пациентов, получавших терапию VAIA (включающую в себя антрациклины) в качестве интенсивной индукционной химиотерапии. При пероральном приеме низкодозный IDA вплоть до 9750 мг/м<sup>2</sup> применялся без каких-либо проявлений кардиотоксичности<sup>26,27</sup>. Низкая токсичность, наблюдавшаяся при приеме О-ТПЕ в исследовании CWS-96, соответствует этим наблюдениям. Далее, на основе клинического испытания фазы III (то есть CWS-96) для О-ТПЕ была также показана и оценена эффективность при МгТС<sup>28</sup>. Как указано выше, О-ТПЕ может приниматься перорально, в отличие от терапии циклофосфамидом и винорельбином, и поэтому О-ТПЕ особенно целесообразна для амбулаторного лечения, что может также облегчить соблюдение режима терапии для пациентов. Так как РМС-подобные МгТС, лечение которых в исследованиях CWS традиционно проводится аналогично РМС высокого риска, имеют сходный прогноз с группами высокого риска и очень высокого риска при РМС и сравнимое биологическое поведение, будет оправданным также включить их в рандомизированное исследование метрономной терапии О-ТПЕ, тем более что комбинация ЕТО and IFO, по-видимому, дает некоторые преимущества при внекостной СЮ/пПНЭО<sup>29</sup>.

### **3.2.4. Обоснование применения рекомендованных препаратов и их дозировки**

Токсичность поддерживающей терапии О-ТПЕ в клиническом испытании CWS-96 для метастатических опухолей, а также возможность ее проведения рассмотрены в разделах 3.2.3 и 15.4. Ввиду ее умеренного профиля токсичности, в основном с гематологическими побочными эффектами, и, с другой стороны, ввиду большой опасности рецидива у пациентов высокого риска, включенных в исследование, анализ соотношения риска и потенциальной пользы указывает, что потенциальная польза для участников исследования явно больше, чем возможный риск.

Комбинация О-ТПЕ включает в себя 3 препарата, которые вводятся в виде чередующихся курсов в сочетаниях “трофосфамид плюс этопозид” и “трофосфамид плюс идарубицин”. Приведем обоснование этой комбинации и используемых дозировок.

**Этопозид (ЕТО).** Этопозид – один из самых эффективных препаратов при РМС-подобных мягкотканых саркомах<sup>30</sup>, особенно в сочетании с ифосфамидом<sup>12,23,31</sup>. Это относится к рабдомиосаркоме<sup>12,23,24,30,32</sup>, а также к опухолям семейства саркомы Юинга<sup>29,33-35</sup>. Licht и

др., например, сообщали о приблизительно 25 пациентах с ответом опухоли после продолжительного приема этопозид в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 21 дня, хотя эти пациенты ранее уже получали этопозид<sup>36</sup>. Таким образом, создается впечатление, что эффективность низкодозного этопозид зависит от продолжительности терапии; хотя в большинстве цитируемых источников говорится об опыте в/в введения, зависимость эффективности от длительности приема представляется существующей и при **в/в [пероральном?]** применении (как было неоднократно показано *in vitro*<sup>37,38</sup> и *in vivo*<sup>39-42</sup>). Пероральный прием этопозид у взрослых пациентов в ходе клинических испытаний фаз I и II был связан с умеренной (в основном гематологической) токсичностью и ответом опухоли на терапию даже у пациентов, получивших массивное предшествующее лечение<sup>43-45</sup>. Умеренная и преимущественно гематологическая токсичность наблюдалась при рекомендованных дозах 50 мг/день при непрерывном приеме в течение 21 дня. Действие перорального этопозид у пациентов детского возраста исследовалось в ряде клинических испытаний: Ashley<sup>46</sup>, Davidson<sup>47</sup>, Chamberlain<sup>48</sup>, Edick<sup>49</sup>, Mathew<sup>50</sup> и Kushner<sup>15</sup> обнаружили низкую частоту токсических проявлений после перорального приема 50 мг/м<sup>2</sup>/день и <80 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 21 или 22 дней; как и для взрослых пациентов, токсичность была в основном гематологическая. Еще меньшая токсичность наблюдалась при дозировке 50 мг/м<sup>2</sup>/день (перорально) и более кратковременном приеме: 10 дней в сообщении Schiavetti<sup>51</sup> и 20 дней в публикации Kebudi<sup>52</sup>. Так как в человеческом организме трофосфамид в основном метаболизируется в ифосфамид (см. ниже), а комбинация ифосфамида/алкилирующих препаратов и этопозид относится к стандартным режимам лечения при саркоме (см. выше), то появление новых или непредвиденных токсических эффектов при использовании названной комбинации маловероятно: исследование Cerny и др., где этопозид и ифосфамид вводились в высоких дозах пациентам с раком легких, подтверждает это предположение, так как не наблюдалось никаких серьезных или новых (непредвиденных) проявлений токсичности<sup>53</sup>. Кроме того этопозид (если не считать идарубицина и циклофосфамида) – единственный препарат среди стандартных лекарств, используемых при лечении РМС-подобных мягкотканых сарком, который доступен в виде таблеток/капсул для перорального приема. Наконец, предлагаемая дозировка этопозид в О-Т1Е (2х25 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 10 дней с кумулятивной дозой 500 мг/м<sup>2</sup>/курс и 2 г/м<sup>2</sup> на все 8 курсов О-Т1Е) ниже, чем максимальная рекомендуемая доза в информационных материалах о медицинском продукте (составляющая 100–200 мг/м<sup>2</sup> в день).

**Трофосфамид** – алкилирующий препарат, принадлежащий к группе оксазафосфоринов. Он может приниматься перорально и используется уже почти 40 лет. Основным механизмом его действия считается идентичным таковому у других алкилирующих препаратов, таких как циклофосфамид и ифосфамид. Трофосфамид в человеческом организме в основном метаболизируется до ифосфамида (и в меньшей степени до циклофосфамида). Однако трофосфамид представляется более эффективным, чем циклофосфамид, при моделировании на крысах, и было показано, что резистентные к циклофосфамиду модели опухолей чувствительны к трофосфамиду<sup>54-56</sup>. Алкилирующие препараты, чаще всего циклофосфамид или ифосфамид, являются одними из основных лекарств при лечении РМС-подобных мягкотканых сарком детского возраста и других сарком, и в течение десятилетий они использовались при в/в или пероральном введении<sup>57,58</sup> в сочетании с андтрациклинами или этопозидом (см. выше)<sup>5,12,23,29,59,60</sup>. Трофосфамид в различных дозировках использовался в терапии различных злокачественных опухолей<sup>61</sup>, в основном после интенсивного предшествующего лечения у пациентов с лимфомами<sup>62-64</sup> и раком легкого<sup>65,66</sup>, яичников<sup>67</sup>, предстательной железы<sup>68</sup> и молочной железы<sup>69</sup>. Wagner и др. в своем обзоре (1997 г.) различных клинических испытаний трофосфамида заключают, что “пероральный прием 150 мг в день переносился хорошо”. Наиболее распространенными побочными эффектами в названном диапазоне дозировок были: небольшая



миелотоксичность, реже алоpecia, желудочно-кишечная/печеночная токсичность или цистит. Сочетание с антрациклинами<sup>66</sup> и этопозидом<sup>70</sup> также хорошо переносилось. Однако наиболее частые заболевания, при которых оценивалось действие трофосфамида, – это саркомы, особенно мягкотканые саркомы; при этих опухолях трофосфамид оказался неожиданно эффективным и хорошо переносился как в форме монотерапии<sup>19,22,71-77</sup>, так и в сочетаниях с этопозидом<sup>20,78</sup>, пиоглитазоном и рофекоксибом<sup>79,80</sup> и/или другими биомодуляторами<sup>81</sup>. В более недавних клинических испытаниях дневная доза 100–150 мг использовалась с небольшой (в основном гематологической) токсичностью<sup>22,72,76,79,80</sup>. Основание для непрерывного низкодозного приема препарата – попытка воспользоваться предполагаемым антиангиогенным эффектом<sup>82</sup> и задокументированной противоопухолевой эффективностью даже при резистентности к циклофосфамиду<sup>83</sup>. Однако следует заметить, что в вышеупомянутых исследованиях трофосфамид применялся ежедневно, а не в режиме 10 дней на курс, как в CWS-2007-HR. Кроме опыта исследовательской группы CWS, есть и другие публикации о лечении трофосфамидом пациентов-детей, в основном в сочетании с этопозидом (например, при опухолях костей<sup>78</sup> или головного мозга<sup>70,84</sup>): хотя назначенная дозировка была ниже (100 мг/м<sup>2</sup>), продолжительность курса была больше (21 день) и одновременно проводилось облучение. Тем не менее лечение переносилось хорошо. Наконец, назначаемая дозировка в CWS-2007-HR составляет 3х50 мг/м<sup>2</sup> трофосфамида на 10 дней/курс, что существенно не отличается от дозировки, рекомендованной в информационных материалах по этому препарату (т.е. 3х50 мг в день).

**Идарубицин.** Антрациклины принадлежат к числу самых эффективных цитотоксических препаратов при лечении мягкотканых сарком<sup>4,5,7,9,12,23,24,30,59,60,77,85,86</sup>. Они использовались в течение десятилетий и до сих пор используются в различных дозировках, в основном в сочетании с дактиномицином, алкилирующими препаратами (например, циклофосфамидом или ифосфамидом)<sup>5,12,23,59,60,87,88</sup> или ингибиторами топоизомеразы (например, этопозидом<sup>7,9,24,29,89</sup>). Их основной и наиболее грозный побочный эффект – кардиотоксичность, развитие которой зависит, в числе прочего, от кумулятивной введенной дозы и метода введения<sup>90-92</sup>. Что касается кардио- и гематологической токсичности, было показано, что введение в течение нескольких дней предпочтительнее болюсного в/в введения той же дозы<sup>93-96</sup>, хотя ответ опухоли приблизительно такой же<sup>97</sup>. Считается, что дети со злокачественными опухолями наиболее подвержены кардиотоксическим эффектам<sup>98</sup>; таким образом, очевидно, что разработка менее токсичных препаратов и/или методов введения исключительно важна для пациентов детского возраста<sup>99,100</sup>. Судя по результатам сравнительных исследований, идарубицин представляется менее токсичным, чем эпи- и доксорубицин<sup>101,102</sup>. Идарубицин также липофильнее других антрациклинов, что приводит к его лучшему проникновению в ЦНС<sup>103</sup>. При в/в введении он в основном использовался при гемогластозах, например, при остром миелоидном лейкозе<sup>104,105</sup>, но также и при других опухолях<sup>106</sup>. Уникальное свойство идарубицина по сравнению с другими антрациклинами – возможность перорального приема<sup>103</sup>. Ввиду хорошей переносимости и возможности проведения терапии в амбулаторных условиях такое пероральное введение считалось предпочтительным для пожилых пациентов<sup>107-111</sup> – как в качестве монотерапии, так и в сочетании с алкилирующими препаратами (например, циклофосфамидом<sup>109,112</sup> или ифосфамидом<sup>113</sup>) или цитозин-арабинозидом<sup>104,108</sup>. “Максимально переносимая доза” идарубицина при пероральном приеме была определена в исследованиях фазы I как 60 мг/м<sup>2</sup><sup>106</sup>. Наблюдаемая токсичность при субмаксимальных дозировках была в основном гематологической. При введении в дозах, сравнимых с используемыми в настоящее время (например, 25 мг/м<sup>2</sup>/день<sup>107</sup> или 10–15 мг/м<sup>2</sup>/день<sup>105,114</sup>), переносимость была превосходной<sup>107-109,115-117</sup>. Идарубицин использовался в лечении детей (например, с

лейкозами) в составе различных комбинаций также с хорошей переносимостью<sup>111,118-120</sup>, особенно с учетом (частичного) массивного предшествовавшего лечения<sup>113,121</sup>.

Дозировка антрацилина, предписанная протоколом, лежит в пределах диапазона, рекомендованного в информационных материалах по лекарственным препаратам. В соответствии с CWS-2007-HR, кумулятивная вводимая доза составляет 20 мг/м<sup>2</sup> (с разделением на 4 разовые дозы по 5 мг/м<sup>2</sup>) в течение 10 дней, тогда как в информационных материалах по препарату рекомендовано 15–30 мг/м<sup>2</sup> в течение 3 дней подряд. Так как обоснование применения пероральной “метрономной” поддерживающей терапии состоит в непрерывном введении цитотоксических препаратов в сниженных дозировках с целью искоренения сохраняющейся минимальной резидуальной болезни, прием в течение более долгого промежутка времени со сравнением с рекомендованным в материалах по препарату представляется разумным, и в клиническом испытании CWS-96 IV по метастатическим саркомам была показана его эффективность<sup>10</sup>. Также обращает на себя внимание, что кардиотоксический потенциал идарубицина при пероральном низкодозном введении (например, при метрономной терапии 2–7.5 мг/м<sup>2</sup> р.о./день для лечения ХМЛ) считается настолько низким, что нет данных о какой-либо кумулятивной кардиотоксичной дозировке (см. раздел 3.2.3 и выше)<sup>122</sup>. На этом предположении основаны и сообщения о пациентах без явных проявлений кардиотоксичности даже после приема кумулятивных доз вплоть до 9750 мг/м<sup>2</sup><sup>26</sup>.

В принципе, следует также учесть повышенный риск вторичных злокачественных заболеваний в результате приема алкилирующих препаратов и этопозидов. Однако с учетом предписываемых кумулятивных доз (например, 2 г/м<sup>2</sup> для этопозидов) этот риск может быть сочтен достаточно низким, и следует соотнести его с плохим общим прогнозом для пациентов высокого риска, получающих лечение в рамках данного протокола<sup>123,124</sup>. Кроме того, следует отметить, что мягкотканые саркомы в целом, как известно, связаны с повышенным риском вторичных злокачественных опухолей<sup>125,126</sup>.

### **3.3. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРОТОКОЛЕ**

Участники Европейской сети исследовательских групп по мягкотканым саркомам (EрSSG) – то есть AIEOP, CWS и MMT – согласовали общеевропейский стандарт лечения РМС у детей, подростков и молодых взрослых и разработку общего протокола на основе результатов соответствующих предшествующих исследований CWS, ICG и MMT. Выполнение директивы Европейского парламента 2001/20/ЕС и указаний по надлежащей клинической практике в виде 12-й поправки к Закону о лекарственных препаратах (AMG) в Германии 8 августа 2004 г. привело к необходимости привести европейский протокол в соответствие с национальными требованиями. Стандартная терапия РМС согласно этому общеевропейскому консенсусу включена в документ CWS-guidance, который содержит инструкции по лечению всех пациентов с мягкоткаными саркомами младше 21 года.

CWS-2007-HR – международное многоцентровое рандомизированное клиническое испытание Исследовательской группы CWS со следующими целями:

1. Изучить, приводит ли добавление пероральной поддерживающей терапии О-ТПЕ (этопозид, идарубицин, трофосфамид) в течение 6 месяцев к повышению бессобытийной выживаемости у пациентов с локализованной РМС высокого риска и РМС-подобными мягкоткаными саркомами.
2. Изучить, влияет ли добавление пероральной поддерживающей терапии (О-ТПЕ) в течение 6 месяцев после комбинированного стандартного лечения на такие показатели, как общая выживаемость, краткосрочная токсичность и отдаленные последствия у пациентов с локализованной РМС высокого риска и РМС-подобными мягкоткаными саркомами.

3. Пересмотреть европейскую согласованную риск-стратификацию РМС в рамках Европейской сети исследовательских групп по мягкотканым саркомам детского возраста (ЕрSSG)
4. Сравнить результаты CWS-2007-HR в отношении бессобытийной и общей выживаемости, кратко- и долгосрочной токсичности и качества жизни (в сотрудничестве с Бюро GPOH по отдаленным последствиям) с результатами предшествующих клинических испытаний CWS и других исследований в рамках Европейской сети ЕрSSG.

Данное исследование будет сопровождаться проспективными патоморфологическими и молекулярными исследованиями. В отношении пациентов, участвующих в этих сопутствующих исследованиях, будут рассматриваться следующие цели:

5. Оценить диагностическую и прогностическую роль различных подтипов специфических химерных генов при альвеолярной РМС, синовиальной саркоме и внекостной саркоме из семейства саркомы Юинга.
6. Оценить прогностическую роль минимальной метастатической и резидуальной болезни (ММБ/МРБ).
7. Собрать образцы опухолей и соответствующие образцы костного мозга/крови (часть Опухолевого банка GPOH), что даст возможность провести дальнейший анализ молекулярных характеристик МгТС и тем самым создать более объективную основу для уточненной классификации подтипов МгТС и принятия терапевтических решений.

По поводу рекомендаций по лечению пациентов с локализованной РМС групп низкого и стандартного риска, метастатических МгТС, не-РМС-подобных мягкотканых сарком, а также по лечению пациентов, которые не могут или не хотят участвовать в исследовании CWS-2007-HR, см. CWS-guidance, обращайтесь в Исследовательский групповой центр CWS или на домашнюю страницу CWS ([cws.olgahospital-stuttgart.de](http://cws.olgahospital-stuttgart.de)).

*В целом европейские группы по клиническим испытаниям методов лечения мягкотканых сарком детского возраста пришли к согласию по поводу единой стратификации и концепции лечения РМС в рамках сети ЕрSSG. Исследовательские группы AIEOP-STSC и MMT будут изучать роль интенсифицированной индукционной и поддерживающей терапии винорельбином и циклофосфамидом в ходе рандомизированного исследования. Исследовательская группа CWS в рамках рандомизированного клинического испытания CWS-2007-HR будет изучать, приводит ли добавление поддерживающей терапии О-ТГЕ (которая, как было показано в исследовании CWS-96 IV, улучшает результаты лечения пациентов с метастатическими МгТС) к улучшению прогноза при РМС высокого риска и РМС-подобных МгТС. Планируется общий мета-анализ результатов лечения пациентов с РМС высокого риска в рамках Европейской сети ЕрSSG.*

### **3.4. ЗНАЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

Как указано выше, результаты лечения локализованной РМС высокого риска и РМС-подобных МгТС неудовлетворительны. Поэтому повышение выживаемости, если его удастся добиться в результате данного рандомизированного исследования, будет иметь несомненное клиническое значение, особенно если оно достигается путем легко проводимой и безопасной терапии, не связанной со значительной дополнительной токсичностью. Общеевропейское соглашение по комбинированному лечению локализованной РМС в рамках сотрудничества ЕрSSG приведет к улучшению сетевых связей и международного общения между экспертами европейских исследовательских групп по МгТС и, таким образом, к повышению излечиваемости детей с редкими МгТС. Следует также отметить, что Исследовательская группа CWS совместно с американской COG/IRSG, итальянской AIEOP и восточно-европейской MMT – единственная в мире группа по клиническим испытаниям, которая в настоящее время может проводить

рандомизированные исследования по МгТС у детей, подростков и молодых взрослых. Результаты CWS-2007-HR, таким образом, могут быть воплощены в жизнь не только во всех центрах-участниках Исследовательской группы CWS, но и вообще во всех европейских странах, сотрудничающих в рамках сети EpSSG.

Существует очень мало многоцентровых исследований и клинических испытаний, касающихся МгТС у взрослых пациентов (около 1% всех случаев злокачественных опухолей), и поэтому многие взрослые пациенты с МгТС в Европе получают лечение согласно успешным протоколам CWS. Если в ходе CWS-2007-HR удастся доказать, что пациенты детского, подросткового и молодого взрослого возраста получают преимущества в результате применения О-ТИЕ, можно ожидать, что О-ТИЕ будет включена в режимы терапии для взрослых больных МгТС общей рабочей группой детских и медицинских онкологов (Междисциплинарная рабочая группа по мягкотканым саркомам, IAWS) Немецкого противоракового общества.

## **4. ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Настоящий протокол описывает рандомизированное открытое многоцентровое проспективное неслепое клиническое испытание фазы III по лечению локализованных мягкотканых сарком высокого риска у детей, подростков и молодых взрослых < 21 года.

### **4.1. ПЕРВИЧНЫЕ ЦЕЛИ**

1. Исследовать, приводит ли добавление пероральной поддерживающей терапии О-ТИЕ (этопозид, идарубицин, трофосфамид) в течение 6 месяцев к повышению бессобытийной выживаемости у пациентов с локализованными РМС и РМС-подобными мягкоткаными саркомами высокого риска.

### **4.2. ВТОРИЧНЫЕ ЦЕЛИ**

2. Исследовать, влияет ли добавление пероральной поддерживающей терапии (О-ТИЕ) в течение 6 месяцев после стандартного комбинированного лечения на следующие результаты: общую выживаемость, кратковременную токсичность и отдаленные последствия у пациентов с локализованными РМС и РМС-подобными МгТС высокого риска.
3. Повторно оценить согласованную европейскую риск-стратификацию РМС в рамках Европейской исследовательской группы по мягкотканым саркомам (EpSSG).
4. Сравнить результаты CWS-2007-HR, касающиеся бессобытийной и общей выживаемости, кратко- и долгосрочной токсичности и качества жизни (в сотрудничестве с Бюро GPOH по отдаленным последствиям), с результатами предшествующих исследований CWS и других клинических испытаний в рамках сети EpSSG.

Это исследование будет сопровождаться проспективными патоморфологическими и биологическими исследованиями. Если пациенты участвуют в этих сопутствующих исследованиях, будут рассматриваться также следующие цели:

5. Оценить диагностическую и прогностическую роль различных подтипов химерных генов при альвеолярной РМС, синовиальной саркоме и внекостной саркоме из семейства саркомы Юинга.
6. Оценить прогностическую роль минимальной метастатической/резидуальной болезни (ММБ/МРБ).
7. Собрать образцы опухолей и соответствующие образцы костного мозга/крови (как часть «опухолевого банка» GPOH) для дальнейшего анализа молекулярных характеристик МгТС, благодаря которому возникнут более объективные основания для новой, усовершенствованной классификации и терапевтических решений.

## 5. СТРУКТУРА ИССЛЕДОВАНИЯ

### 5.1. ТИП ИССЛЕДОВАНИЯ

CWS-2007-HR – международное многоцентровое рандомизированное открытое проспективное неслепое клиническое испытание фазы III по лечению локализованных мягкотканых сарком высокого риска у детей, подростков и молодых взрослых < 21 года.

### 5.2. ЧИСЛО УЧАСТНИКОВ

На основании опыта предшествующих исследований CWS, в период набора пациентов в центрах-участниках Исследовательской группы CWS в Австрии, Германии, Польше, Швеции и Швейцарии будет около 375 больных, удовлетворяющих требованиям CWS-2007-HR. Согласно расчетам CWS, предполагается, что приблизительно 320 пациентов будут рандомизированы в CWS-2007-HR как получающие лечение по протоколу.

### 5.3. ВОЗМОЖНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ

Исследовательская группа CWS проводит последовательные клинические испытания по лечению МгТС детского возраста с 1981 г.; таким образом, она накопила значительный опыт проведения крупных многоцентровых исследований РМС и МгТС. В исследованиях CWS в течение прошедших лет было достигнуто значительное увеличение регистрации:  $n=357$  в CWS-81,  $n=622$  в CWS-86,  $n=703$  в CWS-91 и  $n=1562$  в CWS-96. В то же время было достигнуто 97% совпадение с числом пациентов, зарегистрированных в GCCR, в возрастной группе <15 лет. Предполагаемые количества пациентов в период набора участников (6 лет) показаны ниже. На основании данных GCCR можно заключить, что >95% детей-пациентов с РМС в настоящее время получают лечение согласно протоколам CWS. Разумно будет предположить, что число пациентов, удовлетворяющих требованиям исследования, будет в ходе набора участников CWS-2007-HR приблизительно таким же, как в последние десятилетия.

**Таблица 1. Расчетные числа пациентов, удовлетворяющих требованиям включения в CWS-2007-HR**

Страна	за год	за 6 лет
Германия	48	288
потери 15% из-за неучастия	40.8	244.8
Польша	11	66
Швеция	4.1	24.6
Австрия	5.4	32.4
Швейцария	1	6
всего	62.3	373.8
10% потери из-за отказа в рандомизации	56.07	336.42
5% потери из-за выбывания участников	53.2665	319.599

Предполагается, что центры/исследователи, ранее участвовавшие в исследованиях CWS, примут участие и в этом клиническом испытании. Однако возможно, что некоторые центры не будут удовлетворять требованиям надлежащей клинической практики AMG и/или G-BA (для Германии) или стандартам ITCC для детских онкологических центров. Поэтому может так случиться, что для некоторых центров участие в CWS-2007-HR будет невозможным. Также неизвестно, сколько именно центров в Германии будут удовлетворять требованиям G-BA для детских онкологических центров, которые были введены в 2007 г. Пациенты, лечащиеся в центрах, которые не могут участвовать в CWS-2007-HR, или пациенты, не удовлетворяющие критериям возможности участия в данном клиническом испытании, могут получать лечение в соответствии с CWS-guidance в качестве стандартных терапевтических рекомендаций [...].

По оценкам, 85% центров, ранее участвовавших в исследованиях, смогут провести это клиническое испытание, и приблизительно 85% всех пациентов, удовлетворяющих критериям возможности участия, будут участвовать в CWS-2007-HR. Таким образом, предполагаемое число пациентов, которые будут набраны для участия в CWS-2007-HR в рамках Исследовательской группы CWS, было рассчитано и оценено как 375 человек за 6 лет набора участников.

## **5.4. РАНДОМИЗАЦИЯ**

[...]

Исследователь, работающий в лечущем учреждении, отвечает за проверку соответствия пациента критериям возможности участия и за получение информированного согласия на участие, рандомизацию и передачу данных от пациента/родителей/опекунов в соответствии с требованиями законодательства страны. Соответствие критериям возможности участия в исследовании должно быть зафиксировано в заявлении на регистрацию и рандомизацию согласно стандартной форме CWS.

**Обратите внимание, что рандомизация должна проводиться в течение  $\leq 30$  дней после заключительного дня стандартного комбинированного лечения (например, в соответствии с CWS-guidance). Если пациент рандомизирован на лечение в рамках рукава В (то есть на поддерживающую терапию O-TIE), то лечение необходимо начать не позднее чем через 35 дней после заключительного дня стандартного лечения. [...]**

## **5.5. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Планируется, что набор пациентов для участия в клиническом испытании будет продолжаться 6 лет. Срок зависит от согласования и финансирования, но в целом предполагается, что CWS-2007-HR будет начато в январе 2008 г. Планируется последующее наблюдение в течение как минимум 3 лет (см. кратко описание протокола); это означает, что оно будет продолжаться как минимум до 31.12.2016. Для оценки пятилетней общей выживаемости необходимо последующее наблюдение до 31.12.2018.

## **6. ЦЕНТРЫ-УЧАСТНИКИ**

[....]

К участию приглашаются также новые центры и страны, которые ранее не участвовали в исследовательских группах CWS, MMT и AIEOP в Европе. Однако они должны удовлетворять как минимум тем же критериям, что и ранее участвовавшие учреждения. По поводу дальнейшей информации обращайтесь в Исследовательский центр CWS.

Краткий перечень критериев возможности участия:

- Опыт лечения пациентов с MгTC и применения протоколов CWS;
- Этическое одобрение участия в соответствии с национальными и европейскими правилами и нормами;
- Указание исследователя, ответственного за участие учреждения, который обеспечивает соответствие требованиям закона для специалистов в области биомедицинских исследований в данной стране;
- Наличие местной инфраструктуры, достаточной для обеспечения возможности проведения исследований и медицинских мер, требуемых протоколом, без каких-либо задержек;
- Наличие местной инфраструктуры, достаточной для обеспечения последующего наблюдения;
- Готовность разрешить мониторинг (проверку исходных данных);

- Готовность действовать в соответствии с протоколом во всех аспектах лечения и ухода за пациентом, обращения с препаратами и обработки данных, что удостоверяется подписью под формой CWS для согласия на участие (A.12);
- Участвующие центры/исследователи должны хранить документацию о пациентах и «папку исследователя» (Trial Investigator Site File) в соответствии с требованиями законодательства;
- Выполнение требований G-BA (для Германии), ITCC или соответствующих требований данной страны для детских онкологических центров.

Проведение терапии согласно протоколу CWS-2007-HR требует высокого уровня профессионализма от всего персонала, занятого лечением детей, подростков и молодых взрослых с МгТС (врачей, медсестер, физиотерапевтов, психосоциальных работников). Если центр/исследователь прекращает участие в исследовании, он должен немедленно проинформировать об этом Исследовательский центр CWS и главных исследователей. [...]

## 7. ОТБОР ПАЦИЕНТОВ

### 7.1. КРИТЕРИИ ВОЗМОЖНОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Для включения в данное клиническое испытание пациент должен удовлетворять следующим критериям:

**Таблица 2. Общий обзор критериев возможности участия в исследовании**

<b>7.1.1. Письменное информированное согласие на регистрацию, рандомизацию, сбор и передачу данных, а также сохранение имеющегося опухолевого материала.</b>
<b>7.1.2. Патоморфологически (включая молекулярную патоморфологию) подтвержденный диагноз рабдомиосаркомы (РМС) или РМС-подобной мягкотканной саркомы (МгТС) и наличие опухолевого материала для патоморфологической экспертизы</b> (подробнее см. главу 12 или обращайтесь к экспертам-патоморфологам)
<b>7.1.3. Возраст &gt; 6 месяцев и &lt; 21 лет к моменту рандомизации</b>
<b>7.1.4. Группа высокого или очень высокого риска РМС или включаемых в исследование РМС-подобных МгТС:</b> Группа высокого риска, то есть: - эРМС, N0, M0, IRS II&III, >5 см или > 10 см, EXT, HN-PM, OTN или UG-BP - эРМС, N1, M0, любая группа IRS, любой размер и возраст - аРМС, N0, M0, любая группа IRS, любой размер и возраст (исключение: паратестикулярная аРМС не включается в исследование) <i>или</i> Группа очень высокого риска, то есть: - аРМС, N1, M0, IRS II&III, любой размер или возраст <i>или</i> локализованная РМС-подобная мягкотканная саркома высокого риска, то есть: - внекостная СЮ, пПНЭО, недифференцированная саркома: любая N, M0, любая группа IRS, любой размер и возраст - СинСар: любая N, M0, любой размер и возраст (исключение: IRS I&II, не T2b, N0, M0 – не включается в исследование) (рекомендации по поводу исходной риск-стратификации при РМС см. главу 7 и нижеприведенную Табл. 4, обращайтесь в Исследовательский центр или используйте CWS-guidance)
<b>7.1.5. Отсутствие ранее существовавших заболеваний, не дающих возможности провести лечение (особенно перечисленных в информационных материалах</b>

препаратов – например, дисфункции сердца, печени, обмена веществ или почек, а также гиперчувствительности)
<b>7.1.6. Отсутствие предшествующих злокачественных опухолей</b>
<b>7.1.7. Возможность длительного последующего наблюдения через лечашее учреждение</b>
<p>7.1.8. Наличие ремиссии согласно определению CWS-2007-HR к моменту рандомизации* после стандартного комбинированного лечения – например, в соответствии с CWS-guidance (определить ремиссию может быть сложно, например, при опухолях параантральных областей, где при визуализации после окончания стандартного комбинированного лечения нередко встречаются остаточные структуры<sup>127</sup>).</p> <p><b>Поэтому пациенты могут быть включены в CWS-2007-HR, если:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При визуализации нет остаточной опухоли (полная ремиссия)</li> <li>• При визуализации в конце комбинированного лечения есть остаточная структура, удовлетворяющая следующим критериям: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Остаточная структура должна быть меньше, чем исходный размер опухоли (то есть требуется сокращение объема опухоли в ходе лечения)</li> <li>2. В ходе лечения не наблюдалось увеличение объема опухоли (исключение прогрессии заболевания)</li> <li>3. Радиологи (и, при необходимости, эксперты по радиологии) считают, что природа остаточной структуры неясна (например, шрам? Или неясное контрастное усиление?)</li> <li>4. Остаточная структура не может быть удалена в соответствии с принципами хирургического лечения MГТС и философией CWS, касающейся проведения местного лечения без значительного риска для пациента</li> </ol> </li> </ul> <p>*(Очевидно, соответствие этим критериям не может быть оценено до рандомизации)</p>
<i>По поводу процедуры рандомизации см. главы 5.4, 18 и 19.</i>

В случае отказа участвовать в рандомизации поддерживающая терапия не должна проводиться (рукав А)

*(При стандартной терапии лечение прекращается после 9 курсов интенсивной химиотерапии и местного лечения, так как преимущества поддерживающей терапии пока не доказаны. Поэтому, если пациент отказывается от рандомизации или если она признана для пациента нецелесообразной, то дальнейшее лечение не должно проводиться.)*

Обратите внимание: рандомизация должна быть проведена через  $\leq 30$  дней после заключительного дня стандартного комбинированного лечения (например, согласно CWS-guidance). Если пациент рандомизирован в рукав В (то есть на поддерживающую терапию О-ТН), то следует начать лечение не позднее чем через 35 дней после заключительного дня стандартного комбинированного лечения.

**Таблица 3. Критерии исключения**

<b>7.1.9. Беременность или лактация</b>
<b>7.1.10. Другое состояние организма, не дающее возможность провести терапию согласно протоколу (например, ВИЧ, психиатрическое заболевание и т.п.)</b>
<b>7.1.11. Для ведущих половую жизнь женщин и мужчин в рамках рукава В (терапия О-ТН): отказ использовать эффективную контрацепцию (например, оральную контрацепцию или внутриматочную спираль)</b>



Обратите внимание: Фертильным женщинам и мужчинам, получающим поддерживающую терапию О-Т1Е в рамках рукава В, настоятельно рекомендуется использовать общепризнанный эффективный метод контрацепции (индекс Перля < 1).

## 7.2. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛЮЧЕНИИ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Таблица 4 . Схема стратификации мягкотканых опухолей и возможности включения в CWS-2007-HR

*[таблица]*

**EES** = внекостная саркома Юинга, **EXT** = конечности, **HN-PM** = параменингеальная опухоль, **HN-NPM** = непараменингеальная опухоль головы и/или шеи, **NRSTS**= не-рабдомиосаркоматозная мягкотканная саркома; **ORB** = орбита, **pPNET** = периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль, **RME** = эмбриональная рабдомиосаркома, **RMA** = альвеолярная рабдомиосаркома, **SySa** =синовиальная саркома, **STS**= мягкотканная саркома; **OTH** = другие локализации, **UDS** = недифференцированная саркома, **UG-BP** = опухоль мочеполовой системы – мочевого пузыря или простаты, **UG-NBP** = опухоль мочеполовой системы, но не мочевого пузыря или простаты (подробно о классификации TNM и групп IRS см. Приложение).

\* не включаются в CWS-2007-HR, см. текущий документ CWS-guidance

**ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ:** РАНДОМИЗАЦИЯ ДОЛЖНА ПРОИЗВОДИТЬСЯ ЧЕРЕЗ ≤30 ДНЕЙ ПОСЛЕ ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНОГО ДНЯ СТАНДАРТНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ (НАПРИМЕР, В СООТВЕТСТВИИ С CWS-GUIDANCE). ЕСЛИ ПАЦИЕНТ РАНДОМИЗИРОВАН В РУКАВ В (ТО ЕСТЬ НА ПОДДЕРЖИВАЮЩУЮ ТЕРАПИЮ О-Т1Е), ТЕРАПИЮ НАДО НАЧАТЬ НЕ ПОЗДНЕЕ ЧЕМ ЧЕРЕЗ 35 ДНЕЙ ПОСЛЕ ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНОГО ДНЯ СТАНДАРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ.

### 7.2.1. Патоморфология и биология

В зависимости от гистологических признаков, цитогенетических маркеров, характеристик роста, иммуногистохимических маркеров и специфических транслокаций, мягкотканые опухоли подразделяются на различные гистологические категории – например, аРМС и эРМС. Необходима незамедлительная патоморфологическая экспертиза для включения в исследование, чтобы подтвердить диагноз МгТС и/или РМС с учетом различных подтипов, связанных с определенным прогнозом (например, ботриоидная эмбриональная и веретенноклеточная РМС с очень хорошим прогнозом, эРМС с промежуточным прогнозом и аРМС, включая солидный вариант, с плохим прогнозом).

Молекулярная характеристика аРМС, синовиальной саркомы и саркомы Юинга, как и других редких МгТС, уже стала диагностическим стандартом и во многих случаях позволяет провести точную диагностику. Если для диагностической экспертизы необходимо молекулярно-патологическое исследование (например, при аРМС, внекостной СЮ/пПНЭО, СинСар), опухолевый материал необходимо выслать в экспертные лаборатории вместе с соответствующей заполненной формой (Приложение А.18).

## 7.2.2. Местное лечение

Местное лечение не является частью данного протокола. Рекомендуется проводить его в соответствии со стандартными рекомендациями (CWS-guidance) или сравнимыми инструкциями (например, рекомендациями COG).

## 8. ПРОЦЕДУРА РЕГИСТРАЦИИ И РАНДОМИЗАЦИИ

[...] Стратификация должна проводиться местным исследователем, который также отвечает за ее правильность. Участие в CWS-2007-HR требует информированного согласия на регистрацию и рандомизацию, и поэтому в форме, заполняемой участниками, необходимо заявление о рандомизации. Форма должна быть заполнена целиком, без исключений. Промежуток времени между заключительным днем стандартного комбинированного лечения (например, в соответствии с CWS-guidance или сравнимым североамериканским протоколом) и регистрацией/рандомизацией в CWS-2007-HR должен быть как можно короче и не должен превосходить 30 дней. Если пациент рандомизирован в рукав В (поддерживающая терапия О-ТІЕ), терапия должна быть начата не позднее чем через 35 дней после заключительного дня стандартного комбинированного лечения. Желательно, чтобы о будущей регистрации пациента в CWS-2007-HR было сообщено как можно скорее. Необходимо получить информированное согласие каждого пациента/родителя/опекуна в соответствии с национальными этическими и юридическими нормами (см. соответствующие формы в Приложении).

### 8.1. РЕГИСТРАЦИЯ И РАНДОМИЗАЦИЯ

[...]

Таблица 5. Основные временные точки в ходе терапии

• Окончание стандартного комбинированного лечения (например, после 25 недель лечения согласно CWS-guidance или сравнимым североамериканским протоколам)	⇒ рассмотреть возможность участия в CWS-2007-HR: проверка соответствия критериям включения (см. главу 7)
• в течение 30 дней после заключительного дня стандартного лечения:	⇒ регистрация и рандомизация
• при рандомизации в рукав В (то есть О-ТІЕ)	⇒ начать терапию не позднее чем через 35 дней после заключительного дня стандартного комбинированного лечения
• неделя 12/13 (оба рукава)	⇒ повторная оценка опухоли (МРТ местоположения первичной опухоли)
• неделя 26 (оба рукава)	⇒ Окончание терапии О-ТІЕ (рукав В) и рестадирование/оценка по окончании терапии
• далее (оба рукава)	⇒ последующее наблюдение (проинформировать исследовательский центр в случае событий)

## 9. ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ

### 9.1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

#### 9.1.1. Учет и маркировка препаратов

Химиопрепараты, используемые в данном исследовании, серийно производятся различными производителями и имеются в продаже во всех странах-участниках CWS-2007-HR. Большинство из них лицензировано для лечения саркомы. Препараты приобретаются в аптеках учреждения, где работают исследователи, в соответствии с местной практикой (обратите внимание: препарат должен быть заказан в местной аптеке как можно скорее после рандомизации в рукав В, чтобы предотвратить какую бы то ни было задержку в проведении терапии). Ни один из исследуемых препаратов не будет предоставляться Исследовательским центром, спонсором или фармацевтической промышленностью. Выбор конкретного препарата, который будет использоваться для лечения пациента, оставлен на усмотрение лечащего врача. В этом протоколе не рекомендован какой бы то ни было конкретный производитель. Следует соблюдать рекомендации поставщика по поводу хранения, стойкости, разбавления, несовместимости препарата и мер предосторожности (по поводу дальнейшей информации см. информационные материалы в упаковках препаратов и Приложение). [...]

### 9.2. ПРЕПАРАТЫ

В данном исследовании используются следующие препараты (подробности см. в разделе 9.6):

- **Этопозид**  
(VP-16, ETO) NSC #141540
- **Идарубицин**  
(IDA) NSC #256439
- **Трофосфамид**  
(TRO) NSC #10 9723

### 9.3. ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ

Эта информация предназначена для использования в качестве общих справочных материалов по поводу надлежащего использования и дозирования химиотерапевтических препаратов. Были приложены усилия, чтобы обеспечить точность этой информации, однако она не предназначена для замены конкретных рекомендаций врачей в вашем медицинском учреждении. Так как стандарты использования лекарств постоянно развиваются, мы не советуем использовать данный протокол в качестве единственного источника информации. Мы настоятельно рекомендуем использовать также другие текущие материалы. Кроме того, дополнительную информацию можно получить из информационных материалов по препаратам, предоставляемых фармацевтическими компаниями.

**ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ:** У всех назначаемых препаратов возможен тератогенный потенциал. Поэтому настоятельно рекомендуется предписывать фертильным женщинам и мужчинам, получающим поддерживающую терапию О-ТИЕ в рамках рукава В, использование эффективного общепринятого метода контрацепции (то есть с индексом Перля < 1), а всем девушкам после менархе, которые будут получать лечение в рамках рукава В, провести тест на беременность до начала терапии (см. раздел 7.1.9).

Для описания частоты проявлений токсичности или побочных эффектов используются следующие термины:

- *часто: встречаются у 21–100 детей из каждой сотни*

- *иногда: встречаются у 5–20 детей из каждой сотни*
- *редко: встречаются у <5 детей из каждой сотни*

Для описания промежутка времени между приемом препарата и возникновением побочных эффектов используются следующие термины:

- *непосредственные: в течение 1–2 дней после приема лекарства*
- *ближайшие: в течение 2–3 недель, до начала следующего курса*
- *отсроченные: в какой-либо более поздний момент в ходе терапии, кроме ситуаций, описанных выше*
- *поздние: в любой момент после окончания лечения*

### 9.3.1. Этопозид (ЕТО)

- *Альтернативные названия:* VP-16, вепезид, этопофос
- *Сокращения:* ЕТО, VP-16, NSC #141540, код АТС: L01CB01
- *Торговые названия и поставщики:* имеются в продаже (приведены лишь случайно взятые примеры торговых названий; см. соответствующие листки-вкладыши для получения дальнейшей информации):
  - Exitop® 50 мг, 100 мг (Baxter Oncology)
  - Вепезид® 50 мг, 100 мг (Bristol-Myers Squibb)
  - Ластет® 25 мг, 50 мг, 100 мг (Cancernova, Nippon-Kayaku, Onko)
- *Механизм действия:* Ингибирование топоизомеразы II.
- *Источник и фармакология:* Полусинтетическое производное подофиллотоксина, образующее комплекс с топоизомеразой II и ДНК, что приводит к одно- и двухцепочечным разрывам ДНК. Основное действие, по-видимому, приходится на фазы S и G2 клеточного цикла. Начальный период полужизни составляет 1.5 ч, а средний конечный период полужизни – от 4 до 11 часов. Препарат в основном выводится с мочой. Плохо диффундирует в цереброспинальную жидкость. Максимальная концентрация в плазме крови и площадь под кривой «концентрация–время» сильно варьируют от пациента к пациенту. ЕТО в основном связывается с белками плазмы (~94%), в первую очередь с сывороточным альбумином. Фармакодинамические исследования показали, что системное воздействие ЕТО связано с токсичностью. Предварительные данные указывают, что системное воздействие несвязанного ЕТО дает лучшую корреляцию по сравнению с общим (связанным и несвязанным) ЕТО. ЕТО хорошо абсорбируется после перорального приема, но сообщалось о высокой вариабельности этого параметра среди пациентов (биодоступность 25–75%).

**Таблица 6. Токсические эффекты этопозид**

	<b>Часто</b>	<b>Иногда</b>	<b>Редко</b>
<b>Непосредственные:</b>	Тошнота, рвота	анорексия, понижение артериального давления в ходе инфузии	Аллергические реакции
<b>Ближайшие:</b>	Миелосупрессия*	Выпадение волос*, усиленное радиационное поражение, диарея	Периферическая нейропатия, стоматит, гепатотоксичность
<b>Отсроченные:</b>			
<b>Поздние:</b>			Вторичные злокачественные опухоли

\* Токсические эффекты могут также проявиться позднее.

Дозозависимая миелосупрессия с лейкопенией, нейтропенией, тромбоцитопенией, анемией, инфекциями (пневмония, сепсис). Тошнота и рвота, мукозит, стоматит, боли в животе, потеря аппетита, запор, изменения вкуса. Слабость, утомляемость, головная боль, озноб, лихорадка, обратимая алоpecia. Химический флебит в месте инъекции. Кровотечения, в том числе петехиальные, кровохарканье, боли в груди, преходящая

одышка. Легочная эмболия. Нейротоксичность (редко): мышечные боли, нарушения со стороны ЦНС (раздражительность, сонливость, акинезия), периферическая нейропатия, обратимая потеря центрального зрения. Тяжелые реакции гиперчувствительности: озноб, лихорадка, тахикардия, бронхоспазм, одышка, падение артериального давления, зуд, кожная сыпь. Анафилактикоидная реакция при в/в инъекции и преходящая гипотензия в случае быстрого в/в введения, остановка дыхания с его самопроизвольным восстановлением после остановки введения препарата, гипертензия, покраснение, кожные реакции (экзема, крапивница, пигментация, зуд). В отдельных случаях: серьезное повышение уровня печеночных ферментов и печеночных функциональных проб, острый лейкоз, инфаркт миокарда и аритмия, синдром Стивенса-Джонсона (причинная связь с введением ЕТО не доказана).

- *Введение:* ЕТО может приниматься перорально вне зависимости от приема пищи. Обратите внимание на потерю эффективности при параллельном применении этопозидфосфата и ингибиторов фосфатазы. Перекрестная резистентность с антрациклинами. В случае печеночной недостаточности или нейротоксичности – корректировка дозы.

- *Взаимодействия и особые меры предосторожности:* по поводу дальнейшей информации см. вкладыш в упаковке препарата и Приложение.

### 9.3.2. Идарубицин (IDA)

- *Альтернативные названия:* идамицин, 4-деметоксидаунорубицин

- *Сокращения:* IDA, NSC #256439, код ATC: L01DB06

- имеются в продаже

(приведены лишь случайно взятые примеры торговых названий; см. соответствующие листки-вкладыши для получения дальнейшей информации):

- Заведос® для перорального приема 5 мг/ 10 мг/ 25 мг (Pfizer)

- *Механизм действия:* Интеркаляция в DNA и ингибирование ДНК-топоизомеразы II, противоопухолевый антибиотик.

- *Источник и фармакология:* IDA – аналог антрациклинового препарата даунорубицина. Он связывается с ДНК подобно даунорубицину, а также ингибирует полимеразы нуклеиновых кислот. Его активность в ингибировании синтеза ДНК сходна с активностью даунорубицина, но он более активен в ингибировании синтеза РНК. IDA липофильнее даунорубицина, экстенсивное распределение в тканях приблизительно 1000 л/м<sup>2</sup>. Метаболизируется в идарубицинол, который также обладает цитостатической активностью. Клиренс и, следовательно, период полужизни сильно варьируют среди пациентов и в среднем составляют 679 мл/мин/м<sup>2</sup> и 17.6 ч для исходного препарата; при этом конечный период полужизни для идарубицинола составляет 56.8 ч. Экскреция происходит по печеночному (желчному) пути. Почечная экскреция IDA незначительна. Величина печеночного клиренса предполагает, что болезненные состояния, влияющие на функцию печени и/или кровоток, потенциально могут повлиять на фармакокинетику IDA, и производитель рекомендует воздержаться от приема этого препарата, если экскреция билирубина превышает 5 мг/дл.

**Таблица 7. Токсические эффекты идарубицина**

	Часто	Иногда	Редко
<b>Непосредственные:</b>	сердечные аритмии <sup>1</sup> , тошнота, рвота, понос; побочные эффекты усиливаются при облучении; при экстравазации локальное изъязвление; розовое или красное окрашивание мочи		Анафилаксия, аллергические реакции, сыпь*
<b>Ближайшие:</b>	миелосупрессия*, выпадение волос*	стоматит*, мукозит*, гепатотоксичность*	

<b>Отсроченные:</b>	иммуносупрессия	кардиомиопатия <sup>2</sup> (зависит от кумулятивной дозы)*	
<b>Поздние:</b>			Вторичные злокачественные опухоли

\* Токсические эффекты могут также проявиться поздно. <sup>1</sup>редко значительные; <sup>2</sup>риск возрастает при облучении грудной клетки

Кардиотоксичность, аритмии (редко, преходящие), застойная сердечная недостаточность (дозолимитирующее осложнение). Миелосупрессия (дозолимитирующее осложнение), желудочно-кишечные симптомы: тошнота и рвота, стоматит, понос, нейтропенический энтероколит с перфорацией. Химический флебит в месте инъекции, преходящее повышение функциональных печеночных проб, гиперчувствительность (сыпь, лихорадка, озноб), выпадение волос, покраснение лица при быстром введении, отсроченная реакция в ранее облученных областях (radiation recall) – редко. Гиперурикемия, нарывное действие, красное окрашивание мочи в течение 1–2 дней.

Модификация антрациклиновой терапии для ограничения кардиотоксичности: Было обнаружено, что терапия антрациклинами вызывает острую и позднюю кардиотоксичность, которая может клинически проявляться в виде застойной сердечной недостаточности или злокачественных аритмий. Риск кардиотоксичности соотносится как с дозоинтенсивностью, так и с суммарной кумулятивной дозой антрациклинов. Последовательные измерения систолической функции левого желудочка и изменения на ЭКГ могут выявить тенденции, говорящие о субклинической кардиотоксичности. Однако эти измерения не позволяют безошибочно предсказывать, у каких именно пациентов возникнет застойная сердечная недостаточность. Поэтому решение о прекращении терапии антрациклинами до достижения суммарной кумулятивной дозы, запланированной в протоколе, должно приниматься исследователями после оценки соотношения риска для сердца, на который указывают аномальные результаты серийных кардиологических тестов, и предполагаемого повышения шансов на излечение в соответствии с ожидаемой эффективностью препарата в борьбе с опухолью.

### 9.3.3. Трофосфамид (TRO)

- *Альтернативные названия:* -
- *Сокращения:* TRO, NSC #109723, код ATC: L01AA07
- имеются в продаже

(приведены лишь случайно взятые примеры торговых названий; см. соответствующие листки-вкладыши для получения дальнейшей информации):

- Иксотен® 50 мг (Baxter)

- *Механизм действия:* алкилирующий препарат.
- *Источник и фармакология:* TRO, как и циклофосфамид и ифосфамид, является алкилирующим препаратом из группы оксазафосфоринов. Если сравнивать его с циклофосфамидом, химическая структура TRO отличается наличием третьей хлорэтильной группы на месте циклического азота. TRO не растворим в воде и поэтому принимается перорально. В человеческом организме его основным метаболитом является ифосфамид<sup>20</sup>. Поэтому ниже перечислены известные токсические эффекты ифосфамида. При пероральном применении TRO подобные эффекты сравнительно слабо выражены. Основные побочные эффекты при монотерапии TRO в рамках клинических испытаний фазы II были миелотоксическими<sup>19,20,22</sup>. Основным, наиболее частым дозозависимым и дозолимитирующим побочным эффектом была лейкопения. Наблюдались также тромбоцитопения и анемия. Представляется, что TRO обладает меньшей уротоксичностью

по сравнению с другими оксазафосфоринами. Приблизительно у 40% пациентов наблюдается временная алопеция. Редко возникают рвота, гепатотоксичность, аллергические реакции и нейротоксичность. Таким образом, в целом можно ожидать следующих побочных эффектов ТРО: желудочно-кишечные симптомы, тошнота, рвота, понос. Иммуносупрессия, нарушения кроветворной функции. Выпадение волос, раздражение кожи и слизистых оболочек. Гиперурикемия, гепатотоксические побочные эффекты, нейротоксичность. Нефротоксичность и поражение мочевыводящих путей.

Ифосфамид, основной метаболит ТРО, требует микросомальной активации в печени для продуцирования реакционноспособного 4-гидроксиоксазафосфоринового иприта – алкилирующего вещества. Возникновение другого реакционноспособного метаболита, акролеина, является предположительной причиной геморрагического цистита, идентичного наблюдаемому при приеме циклофосфамида. Метаболизм ифосфамида является дозозависимым, и конечный период полужизни варьирует в пределах 7–16 ч при дозировках соответственно 1.6–2.4 г/м<sup>2</sup> и 3.8–5 г/м<sup>2</sup>. При дозировке 1.6–2.4 г/м<sup>2</sup>/сут 12–18% дозы выводилось с мочой. Также есть данные, что метаболизм может быть индуцирован, с более быстрым клиренсом при введении второй и последующих доз фракционированных курсом (3–5 раз в день).

В отличие от циклофосфамида, вплоть до 50% большой дозы ифосфамида может подвергаться альтернативному метаболическому распаду с образованием реакционноспособных, но не цитотоксических веществ. Некоторые из этих продуктов (хлорацетальдегид), как предполагается, могут быть причиной нейротоксичности ифосфамида.

**Таблица 8. Токсические эффекты трофосфамида**

	Часто	Иногда	Редко
<b>Непосредственные:</b>	тошнота*, рвота*, анорексия*	сонливость, спутанность сознания, слабость, судорожные приступы, неадекватная секреция. ADH <sup>1</sup>	энцефалопатия*
<b>Ближайшие:</b>	миелосупрессия, аритмия, изменения на ЭКГ <sup>2</sup>	геморрагический цистит	некроз миокарда <sup>2</sup> при очень высоких дозах
<b>Отсроченные:</b>	выпадение волос	Почечный синдром Фанкони	периферическая нейропатия, острая почечная недостаточность, легочный фиброз*
<b>Поздние:</b>		Гонадная дисфункция/бесплодие	Вторичные злокачественные опухоли, фиброз мочевого пузыря

\* Токсические эффекты могут также проявиться поздно. <sup>1</sup>реже при низких дозировках.  
<sup>2</sup>крайне редко при дозах < 10 г/м<sup>2</sup>/курс.

- *Введение:* Пероральный прием в ходе поддерживающей терапии. Амбулаторный режим приема.
- *Взаимодействия и особые меры предосторожности:* по поводу дальнейшей информации см. вкладыш в упаковке препарата и Приложение.

## 9.4. КУРС ТІ

1 курс состоит в проведении химиотерапии в течение 10 дней (см. Табл. 9).

**Определение курса:**

- Трофосфамид (TRO): 150 мг/м<sup>2</sup> в день перорально в течение 10 дней, с разделением на 2 дозы в день (подробнее см. в разделе 9.8.1).
- Идарубицин (IDA): 5 мг/м<sup>2</sup> в день перорально один раз в день утром в дни 1, 4, 7 и 10 (подробнее см. в разделе 9.8.1).

**Время проведения курса:**

Рукав В: недели 1, 7, 13 и 19

**Таблица 9. Курс терапии Т1**

День	Трофосфамид	Идарубицин
1	2 x 75 мг/м <sup>2</sup> в день перорально	5 мг/м <sup>2</sup> в день перорально
2–3	2 x 75 мг/м <sup>2</sup> в день перорально	
4	2 x 75 мг/м <sup>2</sup> в день перорально	5 мг/м <sup>2</sup> в день перорально
5–6	2 x 75 мг/м <sup>2</sup> в день перорально	
7	2 x 75 мг/м <sup>2</sup> в день перорально	5 мг/м <sup>2</sup> в день перорально
8–9	2 x 75 мг/м <sup>2</sup> в день перорально	
10	2 x 75 мг/м <sup>2</sup> в день перорально	5 мг/м <sup>2</sup> в день перорально
Всего	1500 мг/м <sup>2</sup>	20 мг/м <sup>2</sup>

По поводу общего обзора терапии и таблицы для документации см. соответственно главу 9.6 и Приложение А.19.

Подробности по поводу модификации дозировок см. в главе 9.8.

**Трофосфамид (TRO):**

Трофосфамид 150 мг/м<sup>2</sup> в день перорально, с разделением на 2 дозы в день, от 1-го до 10-го дня (подробнее см. в разделе 9.8.1).

**Идарубицин (IDA):**

Идарубицин 5 мг/м<sup>2</sup> в день перорально, раз в день в утром в дни 1, 4, 7 и 10 (подробнее см. в разделе 9.8.1).

*[схема в оригинале]*

## 9.5. КУРС ТЕ

1 курс состоит в проведении химиотерапии в течение 10 дней (см. Табл. 10).

**Определение курса:**

- Трофосфамид (TRO): 150 мг/м<sup>2</sup> в день перорально в течение 10 дней, с разделением на 2 дозы в день (подробнее см. в разделе 9.8.1).
- Этопозид (ETO): 50 мг/м<sup>2</sup> в день перорально в течение 10 days, с разделением на 2 дозы в день (подробнее см. в разделе 9.8.1)

**Время проведения курса:**

Рукав В: недели 4, 10, 16, и 22

**Трофосфамид (TRO):** Трофосфамид 150 мг/м<sup>2</sup> в день перорально, с разделением на 2 дозы в день, от 1-го до 10-го дня

**Этопозид (ETO):** Этопозид 50 мг/м<sup>2</sup> в день перорально, с разделением на 2 дозы в день, от 1-го до 10-го дня.

**Table 10. Курс терапии ТЕ**

День	Трофосфамид	Этопозид
1–10	2 x 75 мг/м <sup>2</sup> в день перорально	2 x 25 мг/м <sup>2</sup> в день перорально
Итого	1500 мг/м <sup>2</sup>	500 мг/м <sup>2</sup>



По поводу общего обзора терапии и таблицы для документации см. соответственно главу 9.6 и Приложение А.19.

Подробности по поводу модификации дозировок см. в главе 9.8.

**Трофосфамид (TRO):**

Трофосфамид 150 мг/м<sup>2</sup> в день перорально, с разделением на 2 дозы в день, от 1-го до 10-го дня (подробнее см. в разделе 9.8.1).

**Этопозид (ETO):**

Этопозид 50 мг/м<sup>2</sup> в день перорально, с разделением на 2 дозы в день, от 1-го до 10-го дня.

*[схема в оригинале]*

**ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ:** Общий обзор и краткое описание терапии приведены ниже. Для ежедневного клинического использования также приведено одностороннее изложение таблиц в Приложении А.19. Однако любой общий обзор или краткое описание следует использовать только после знакомства с полным протоколом, и в них приведена не вся необходимая информация по лечению!

## **9.6. ОБЩИЙ ОБЗОР ТЕРАПИИ ДЛЯ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОЙ РАБДОМИОСАРКОМЫ ВЫСОКОГО РИСКА И РМС-ПОДОБНЫХ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ В РАМКАХ CWS-2007-HR**

*[схема в оригинале]*

[подписи под схемой]

1. письменное информированное согласие на регистрацию, рандомизацию, сбор и передачу данных и хранение опухолевого материала
  2. патоморфологически (включая молекулярно-патологические исследования) доказанный диагноз рабдомиосаркомы (РМС) или РМС-подобной мягкотканной саркомы (МгТС) и наличие опухолевого материала для патоморфологической экспертизы
  3. Возраст к моменту рандомизации > 6 месяцев и < 21 лет
  4. Рабдомиосаркома группы «высокого риска», то есть:
    - эРМС, N0, M0, IRS II&III, >5 см или >10 лет, в EXT, HN-PM, OTH, UG-BP или
    - эРМС, N1, M0, любая группа IRS, любой размер и возраст
    - аРМС, N0, M0, любая группа IRS, любой размер и возраст(исключение: паратестикулярная аРМС не годится)
- или
- Рабдомиосаркома группы «очень высокого риска», то есть:
- аРМС, N1, M0, IRS II&III, любой размер и возраст
- или
- локализованная РМС-подобная мягкотканная саркома высокого риска:
  - внекостная СЮ, пПНЭО, недифференцированная саркома: любая N, M0, любая группа IRS, любой размер и возраст
  - СинСар, любая N, M0, любой размер и возраст
- (исключение: СинСар IRSI&II, не T2b, N0, M0 не годится)
5. отсутствие предшествующего заболевания, не дающего возможность провести лечение (особенно заболеваний, перечисленных в информационных материалах о медицинском препарате – например, сердечная, печеночная, метаболическая или почечная дисфункция; гиперчувствительность)
  6. отсутствие предшествующих злокачественных опухолей
  7. возможность длительного последующего наблюдения в учреждении, где пациент проходит лечение
  8. состояние ремиссии (согласно определению CWS-2007-HR – см. раздел 7.1.8) в момент рандомизации после стандартного комбинированного лечения, например, в соответствии с CWS-guidance в течение 25 недель

## **ОБЩИЙ ОБЗОР ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ РАНДОМИЗАЦИИ (РУКАВ А: ПОСЛЕДУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ НЕТ, РУКАВ В: О-TIE)**

- РМС, подгруппа Е: Локализованная эмбриональная РМС (эРМС) или РМС без дополнительной характеристики (благоприятная гистология), микроскопическая или макроскопическая остаточная опухоль (IRS II или III), неблагоприятная локализация (параменингеальная, опухоль мочеполовой системы – мочевого пузыря/простаты, опухоль конечности, другие локализации), лимфоузлы не вовлечены (N0), размер опухоли > 5 см и/или возраст ≥ 10 лет (неблагоприятный размер или возраст).
- РМС, подгруппа F: Локализованная эмбриональная РМС (эРМС) или РМС без дополнительной характеристики (благоприятная гистология), микроскопическая или макроскопическая остаточная опухоль (IRS II или III), лимфоузлы вовлечены (N1), любая локализация, любой размер опухоли и возраст пациента.
- РМС, подгруппа G: Локализованная альвеолярная РМС (аРМС, неблагоприятная гистология), независимо от статуса резекции (IRS I, II или III), лимфоузлы не вовлечены (N0), любая локализация\*, любой размер опухоли, любой возраст пациента. (\*исключение: паретестиккулярная аРМС сюда не входит).
- РМС, подгруппа H: Локализованная альвеолярная РМС (аРМС), лимфоузлы вовлечены (N1), независимо от статуса резекции, локализации (любая), размера опухоли или возраста пациента (любые).
- РМС-подобные МгТС: Локализованные РМС-подобные МгТС (внекостная СЮ, пПНЭО, СинСар\*, недифференцированная саркома), независимо от статуса резекции, локализации (любая), размера опухоли или возраста пациента (любые) и вовлечения лимфоузлов (\*исключение: СинСар, IRS I&II, не T2b, N0, M0 сюда не входит).

▲ Радиологическая оценка местоположения первичной опухоли (подробно см. в разделе 11.5). Рекомендации по поводу химиотерапии и модификации дозировок см. в разделе 9.8 и в Приложении. Для целей документации в лечущем учреждении таблица также приведена в надлежащей форме в Приложении А.19)

**ETO** Этопозид 50 мг/м<sup>2</sup> в день перорально, с разделением на 2 дозы в день с 1 по 10 день

**IDA** Идарубицин 5 мг/м<sup>2</sup> в день перорально, один прием утром в дни 1, 4, 7 и 10

**TRO** Трофосфамид 150 мг/м<sup>2</sup> в день перорально, с разделением на 2 дозы в день с 1 по 10 день

## **9.7. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОВОДУ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ О-TIE**

### **9.7.1. Физикальные и лабораторные исследования перед началом поддерживающей терапии**

- Подробное физикальное обследование (включая неврологический статус)
- Общий анализ крови (с лейкоцитарной формулой и тромбоцитами)
- Сыворотный креатинин, электролиты и печеночные пробы
- Анализ мочи
- Мониторинг нефротоксичности
- Следует рассмотреть проведение всех обследований, указанных в стандартных рекомендациях по лечению МгТС (например, CWS-guidance)
- Девушки после наступления менархе: отрицательный тест на беременность. Для женщин и мужчин, способных к зачатию: настоятельно рекомендуется использование эффективной контрацепции

### 9.7.2. Условия начала/окончания химиотерапии

Курсы химиотерапии в рамках данного протокола должен начинаться только при выполнении следующих условий:

- Отсутствие беременности и лактации
- Хорошее клиническое состояние пациента
- Отсутствие мукозита
- Отсутствие признаков инфекции и отсутствие лихорадки как минимум в течение 3 дней после последнего эпизода инфекции
- Отсутствие какой-либо существенной дисфункции органов (особенно почек, печени, сердца и ЦНС)
- Гематологические критерии: лейкоциты > 2000/мкл (и/или АЧН >1000/мкл) и тромбоциты >100 000/мкл.

Терапия должна корректироваться в зависимости от клинического статуса, функции органов и результатов анализов крови пациента (например, от функции сердца и наличия нейтропении), чтобы уменьшить необходимость в стационарном лечении. При уровне лейкоцитов < 1500/мкл (и/или АЧН <500/мкл) или тромбоцитов < 50 000/мкл лечение необходимо прервать!

### 9.7.3. Контроль в ходе курсов химиотерапии

- Регулярное проведение пациентом, родителями или опекуном анализов мочи с помощью индикаторной полоски (2 раза в неделю)
- Общий анализ крови: не меньше 1 раза в неделю
- Регулярные клинические осмотры и документирование
- Дополнительные исследования в случае клинических показаний к ним
- Для женщин или мужчин, способных к зачатию: использование эффективной контрацепции.

## 9.8. МОДИФИКАЦИЯ ДОЗИРОВОК ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ

Нижеприведенные рекомендации не снимают с врача ответственности за его/ее обязательства получать информацию о новейшем опыте применения соответствующих препаратов на основе последних публикаций и информационных материалов фармацевтических компаний. Интенсивность режима требует тщательного мониторинга во избежание побочных эффектов. Следует избегать неоправданного снижения доз и ненужных задержек в лечении.

### 9.8.1. Модификация дозировок и примеры применения в зависимости от площади поверхности тела

Следующие рекомендации были разработаны проф. Joachim Boos (Университет г. Мюнстера, Германия) для непрерывного приема препаратов, используемых для поддерживающей терапии О-ТГЕ, без необходимости разделять содержимое капсул или таблетки на части.

Таблица 11. Этопозид (ЕТО)

ПШТ (м <sup>2</sup> )	Прием:	Σ (10 дней)
0.5	дни 1–10: 1 x 25 мг	250 мг = 500 мг/м <sup>2</sup>
0.75	дни 2, 4, 6, 8, 10: 1 x 25 мг дни 1, 3, 5, 7, 9: 2 x 25 мг	375 мг = 500 мг/м <sup>2</sup>
1.0	ежедн.: 2 x 25 мг	500 мг/м <sup>2</sup>
1.2	дни 1 и 6: 2 x 50 мг	600 мг = 500 мг/м <sup>2</sup>

	дни 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10: 1 x 50 мг	
1.4	дни 1, 4, 7, 10: 2 x 50 мг дни 2, 3, 5, 6, 8, 9: 1 x 50 мг	700 мг = 500 мг/м <sup>2</sup>
1.6	дни 1, 3, 5, 7, 9, 10: 2 x 50 мг дни 2, 4, 6, 8: 1 x 50 мг	800 мг = 500 мг/м <sup>2</sup>
1.8	дни 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9: 2 x 50 мг дни 5, 10: 1 x 50 мг	900 мг = 500 мг/м <sup>2</sup>
2.0	ежедн.: 2 x 50 мг	1000 мг = 500 мг/м <sup>2</sup>

**ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ:** в большинстве стран, участвующих в Исследовательской группе CWS, доступны капсулы ЕТО с дозировкой 25 мг. В противном случае их можно импортировать! Рекомендуем вовремя связаться с больничной аптекой, чтобы при необходимости организовать импорт.

**Таблица 12. Идарубицин (IDA)**

ППТ (м <sup>2</sup> )	Прием:	Σ (10 дней)
0.5	дни 1 и 6: 1 x 5 мг	10 мг = 20 мг/м <sup>2</sup>
0.75	дни 1, 5, 9: 1 x 5 мг	15 мг = 20 мг/м <sup>2</sup>
1.0	дни 1, 4, 7, 10: 1 x 5 мг	20 мг = 20 мг/м <sup>2</sup>
1.25	день 1: 1 x 10 мг дни 4, 7, 10: 1 x 5 мг	25 мг = 20 мг/м <sup>2</sup>
1.5	дни 1, 7: 1 x 10 мг дни 4, 10: 1 x 5 мг	30 мг = 20 мг/м <sup>2</sup>
1.75	дни 1, 7, 10: 1 x 10 мг день 4: 1 x 5 мг	35 мг = 20 мг/м <sup>2</sup>
2.0	дни 1, 4, 7, 10: 1 x 10 мг	40 мг = 20 мг/м <sup>2</sup>

**Таблица 13. Трофосфамид (TRO)**

ППТ (м <sup>2</sup> )	Прием:	Σ (10 дней)
0.5	дни 1, 3, 5, 7, 9: 50-0-50 мг дни 2, 4, 6, 8, 10: 0-50-0 мг	750 мг = 1500 мг/м <sup>2</sup>
0.67	дни 1, 3, 5, 7, 9: 50-50-50 мг дни 2, 4, 6, 8, 10: 50-0-50 мг	1250 мг = 1500 мг/м <sup>2</sup>
1.0	дни 1-10: 50-50-50 мг	1500 мг = 1500 мг/м <sup>2</sup>
1.16	дни 1, 3, 5, 7, 9: 100-0-100 мг дни 2, 4, 6, 8, 10: 50-50-50 мг	1750 мг = 1500 мг/м <sup>2</sup>
1.33	дни 1-10: 100-0-100 мг	2000 мг = 1500 мг/м <sup>2</sup>
1.67	дни 1-10: 100-50-100 мг	2500 мг = 1500 мг/м <sup>2</sup>
2.0	дни 1-10: 100-100-100 мг	3000 мг = 1500 мг/м <sup>2</sup>

### **9.8.2. Модификация дозировок для пациентов в возрасте < 1 года или с площадью поверхности тела > 2 м<sup>2</sup>**

Обратите внимание, что дети, возраст которых к моменту рандомизации составляет меньше 6 месяцев, не могут участвовать в этом исследовании. Их лечение может проводиться согласно стандартным терапевтическим рекомендациям (например, CWS-guidance).

Рандомизированные исследования по адаптации дозировок для грудных детей не проводились. В нижеследующих примерах описаны возможные модификации в зависимости от возраста и токсичности. Они могут использоваться только в качестве общих рекомендаций.

**Возраст > 6 мес. и < 12 мес. (или < 10 кг веса тела)**

Дозы препаратов должны рассчитываться по *весу тела* без дальнейшего уменьшения. Рассмотрите возможность введения согласно примерам, приведенным выше в таблицах.

**Таблица 14. Модификация дозировок для детей < 1 года или > 2 м<sup>2</sup>**

Возраст	Препараты и расчет дозировок
> 6 – < 12 мес. (или < 10 кг)	Дозы препаратов рассчитываются по весу тела*
> 12 мес. и > 10 кг	Полная доза в расчете на м <sup>2</sup> , без дальнейшей редукции** Если > 12 мес., но < 10 кг, то дальше расчет на кг веса тела

\* Расчет по весу тела:  $1 \text{ м}^2 = 30 \text{ кг}$  ( $\text{мг/м}^2 = \text{кг}/30 \text{ мг/кг}$ )

Дозы химиопрепаратов должны рассчитываться в начале поддерживающей терапии. Рекомендуется перерассчитывать площадь поверхности тела перед каждым вторым курсом в соответствии с фактическими ростом и весом пациента. Первоначально рассчитанная дозировка должна изменяться/адаптироваться в ходе поддерживающей терапии в случае >20% различия в величине поверхности тела по сравнению с ППТ в начале терапии или при появлении побочных эффектов/проявлений токсичности.

**\*\* У пациентов с площадью поверхности тела (ППТ) > 2 м<sup>2</sup>** дозы химиопрепаратов не должны превышать дозы, рассчитанные для ППТ 2 м<sup>2</sup>. Доза для тучных пациентов должна рассчитываться на основе веса тела.

## 10. СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ЭКСТРЕННЫЕ СИТУАЦИИ

Лечение пациентов с мягкотканными опухолями требует мультидисциплинарного подхода и высокой врачебной квалификации. Поэтому лечение в рамках данного протокола должно ограничиваться учреждениями-участниками, где есть опыт применения интенсивной химиотерапии (включая наличие отделений интенсивной терапии и диализа) и мер сопроводительной терапии (таких как заместительные переливания тромбоцитов, переливания ЦМВ-отрицательных и облученных компонентов крови). [...] Эта глава может служить только источником общих рекомендаций, и данные в ней инструкции не являются исчерпывающими. Тошнота и рвота, мукозит и гематологическая токсичность являются предвиденными побочными эффектами используемых комбинаций препаратов, и вполне вероятны эпизоды нейтропенических инфекций. Лечение нейтропенической лихорадки, противорвотная терапия и применение компонентов крови должны производиться согласно международным стандартам. По поводу дальнейшей информации см. [www.gpoh.de](http://www.gpoh.de) или [www.kinderkrebsinfo.de/e1664/e1676/e1792/index\\_ger.html](http://www.kinderkrebsinfo.de/e1664/e1676/e1792/index_ger.html). Дополнительная информация может быть также получена из CWS-guidance или аналогичных североамериканских рекомендаций.

### 10.1. ПРЕДВИДЕННЫЕ СИМПТОМЫ

#### Нейтропения

В соответствии с опытом проведения поддерживающей терапии О-ТГЕ в исследовании CWS-96 ожидается неглубокая нейтропения. Первичная профилактика гранулоцитарными стимулирующими факторами, такими как Г-КСФ и ГМ-КСФ, при химиотерапевтическом режиме, описанном в данном протоколе, обычно не требуется.

#### Мукозит

Рекомендуется анализ мазков со слизистых оболочек для обнаружения вирусов и бактерий и выделение вирусов из глоточных смывов. В случае мукозита:

- Не наносить гексэтидин на открытые очаги (ингибирование роста фибробластов)
- Не полоскать рот лейковорином. На очаги наносить вяжущие средства.

- Можно полоскать рот комбинацией антацидной суспензии / ксилокаина 2% / 5% раствора пантенола, смешанных в соотношении 1:1:1.
- При тяжелом кандидозе ротовой полости и отсутствии улучшений при интенсивной местной терапии суспензией амфотерицина В перорально 6 р/д возможна следующая альтернативная терапия: флюконазол 4–6 мг/кг/день в виде одной дозы, амфотерицин В 0.1–0.5 мг/кг/день в/в (4-ч инфузия) в течение 5–7 дней.
- Вориконазол: для детей в возрасте 2–12 лет 7 мг/кг в/в 2 р/д или 200 мг перорально 2 р/д.
- При доказанных герпетических инфекциях: ацикловир 3 x 250 мг/м<sup>2</sup> в/в или 5 x 500 мг/м<sup>2</sup> в день перорально (необходима корректировка дозы в зависимости от клиренса креатинина!)
- В случае тяжелого воспаления или некроза десен – системная терапия антибиотиками, эффективными при анаэробных инфекциях (например, метронидазолом).

### Нейтропеническая лихорадка

Определение: температура (полость рта/задний проход) > 38.5°C или 4 эпизода > 38.0°C в течение 24 часов и более 4 часов между каждыми двумя эпизодами при уровне нейтрофилов < 500/мкл.

*Диагностические процедуры (в зависимости от клинических проявлений):*

- Посевы крови (каждый просвет катетера и периферический катетер), посев кала (в том числе исследования на клостридиальный токсин), посев мочи
- Мазки из глотки, с кожи, очагов поражения слизистых оболочек и из заднего прохода
- Выделение вирусов из очагов поражения, кала и мочи
- Рентгенография грудной клетки, УЗИ брюшной полости
- Антиген и ДНК кандиды и/или аспергилла в крови.

Кроме этой интенсивной диагностики, при нейтропенической лихорадке рекомендуется терапия антибиотиками широкого спектра действия, адаптированная к стандартам конкретного учреждения. Она может включать в себя:

Сначала – цефтриаксон или цефтазидим плюс аминогликозид, затем

- При сохранении лихорадки через 48 ч добавить тейкопланин,
- При сохранении лихорадки еще через 48 ч изменить режим терапии (например, использовать меронем вместо цефалоспорины),
- При сохранении лихорадки еще через 48 ч и в случаях более длительной терапии (> 5 дней) добавить в/в противогрибковые препараты (например, амфотерицин, вориконазол, каспофунгин).

## 10.2. ИНФЕКЦИИ

Ответственность за профилактику инфекций лежит на лечащем враче. Нижеследующие замечания могут служить лишь в качестве общих рекомендаций. Важнейшие профилактические меры против инфекций – общегигиенические процедуры, такие как мытье рук и дезинфекция до и после контакта с пациентом, а также предоставление пациенту и его/ее родителям подробной информации о высоком риске инфекций в ходе терапии из-за нейтропении.

### *Профилактика инфицирования *Pneumocystis carinii**

Следует помнить о профилактике инфицирования *Pneumocystis carinii* и проводить ее согласно стандартам соответствующего медицинского центра или рекомендациям GPOH. Обычно в ходе химиотерапии и 3 месяца после окончания лечения применяется

триметоприм/сульфаметоксазол (триметоприм 5 мг/кг/день перорально с разделением на 2 разовые дозы 3 дня подряд в неделю).

#### **Пневмоцистная пневмония**

При пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, должна производиться внутривенная терапия триметопримом 20 мг/сульфаметоксазолом 100 мг/кг/день с разделением на 4 дозы в день.

#### **Профилактика контактов с больными ветряной оспой и лечение**

Родителей и пациентов необходимо проинформировать о необходимости избегать контактов с людьми, больными ветряной оспой или опоясывающим лишаем. Пациенты с манифестной ветряной оспой или опоясывающим лишаем должны получать терапию ацикловиром 3 x 250 мг/м<sup>2</sup> в/в или 5 x 500 мг/м<sup>2</sup>/день перорально (необходима корректировка дозы в зависимости от клиренса креатинина!).

#### **Тяжелая системная ЦМВ-инфекция (ЦМВ-пневмонит)**

Для терапии ЦМВ-инфекции мы рекомендуем внутривенное введение ганцикловира (10 мг/кг/день с разделением на 2 разовые дозы) в сочетании со стандартным 7S-иммуноглобулином с высокой активностью в отношении ЦМВ (500 мг/кг/день) в течение нескольких дней.

#### **Системная (инвазивная) грибковая инфекция**

При обоснованных подозрениях или явных признаках системной грибковой инфекции:

- Амфотерицин В: сначала 0.1–0.25 мг/кг/день, затем увеличить до максимума 1–1.5 мг/кг/день в/в (4-ч инфузия). С осторожностью: гипокалиемия, гипонатриемия; избегать контактов с NaCl
- Липосомальный амфотерицин В: амбизом 4–(6) мг/кг/день в/в (4-ч инфузия)
- Вориконазол: для детей 2–12 лет 7 мг/кг в/в 2р/д или 200 мг р.о. 2 р/д

## **11. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ И МЕТОДЫ**

### **11.1. ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И ПОСЛЕДУЮЩЕМ НАБЛЮДЕНИИ**

Нижеперечисленные исследования необходимы для оценки возможности участия в CWS-2007-HR до включения в это испытание. Если эти исследования были проведены в качестве «исследований по окончании лечения» после терапии, например, в соответствии с CWS-guidance, и в те же сроки, в какие должны были бы проводиться обследования для инициального стадирования для CWS-2007-HR, то новые исследования не требуются.

Исследования с использованием ионизирующего излучения для стадирования и последующего наблюдения в ходе клинического испытания не требуются с большей частотой, чем при обычном регулярном последующем наблюдении после стандартного лечения вне рамок CWS-2007-HR. Таким образом, пациенты, участвующие в клиническом испытании, получают ионизирующего излучения не больше, чем лечатся согласно стандартным рекомендациям.

### **11.2. СТАДИРОВАНИЕ**

**Таблица 15. Обязательные исследования при стадировании**

<b>Исследование</b>	<b>Примечания</b>
<b>Рентгенография грудной клетки</b>	В одной плоскости
<b>КТ грудной клетки</b>	Педиатрическое низкодозное сканирование, быстрая (спиральная) КТ рекомендуются для оценки легочных метастазов. Толщина среза 4 мм при задержке дыхания; по возможности следует использовать нижеприведенные инструкции.
<b>МРТ головного</b>	До и после контрастирования для оценки метастазов в головной

<b>мозга или краниоспинальная</b>	мозга или интраспинального распространения (параспинальные опухоли) и вовлечения мозговых оболочек.
<b>УЗИ или МРТ брюшной полости</b>	Достаточно только УЗИ, если лимфоузлы, интересующие врача, полностью видны. О наличии областей расположения лимфоузлов, не видных при УЗИ, необходимо сообщить; при этом исследование необходимо повторить или провести МРТ.
<b>Радионуклидная остеосцинтиграфия</b>	Обязательна для всех пациентов с целью оценки костных метастазов
До начала химиотерапии у мальчиков, достигших половой зрелости, следует рассмотреть возможность консервации спермы!	

**Таблица 16. Рекомендованная оценка функции органов перед началом терапии**

<b>Исследование глазного дна</b>	
<b>ЭКГ</b>	Особенно важно перед антрациклин-содержащими курсами
<b>ЭхоКГ</b>	Особенно важно перед антрациклин-содержащими курсами
<b>Педиатрическая аудиограмма</b>	
<b>Измерение функции легких</b>	
<b>ЭЭГ</b>	

### 11.2.1. Дополнительные исследования, нужные при стадировании в особых случаях

- *КТ* – иногда полезна для оценки небольшой костной деструкции, например, при опухоли грудной клетки или головы и шеи с возможной инвазией основания черепа.
- *КТ/ПЭТ* – позитронно-эмиссионная компьютерная томография с использованием меченой глюкозы пока не считается стандартным методом оценки. В случаях, когда рассматривается возможность таких обследований, в настоящее время требуется корреляция со стандартными методами и/или гистологией, хотя опыт их использования при некоторых опухолях взрослого возраста весьма многообещающий.
- *МРТ всего тела* – Так как суммарный опыт применения этой процедуры ограничен, в том числе конкретно при злокачественных мягкотканых опухолях детского возраста, для МРТ всего тела действуют такие же ограничения, как и для ПЭТ.
- *МР-ангиография* – Протонно-взвешенное исследование высокого разрешения со срезами 2–3 мм.

Подробнее по поводу определения очагов поражения легких и лимфоузлов см. CWS-guidance, обращайтесь к экспертам-радиологам или в Исследовательский центр CWS.

### 11.3. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Полное физикальное обследование, включая определение веса, роста, площади поверхности тела, артериального давления и пульса, локализации (определения локализаций см. в Приложении I.3) и клинической распространенности остаточной структуры (отечность, спайки), функциональных нарушений и неврологического статуса. Во всех случаях необходима клиничко-радиологическая оценка и документирование вовлечения регионарных лимфоузлов. *Необходима биопсия лимфоузлов при подозрении на их вовлечение. См. Приложение I.6.*



## 11.4. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для лабораторных исследований перед началом терапии рекомендуются следующие параметры (их список может быть расширен в зависимости от локализации опухоли и клинических симптомов):

- Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и тромбоцитами
- Анализ газов крови, включая  $\text{HCO}_3$  или общий  $\text{CO}_2$
- Электролиты (Na, K, Ca, Cl, Mg,  $\text{PO}_4$ )
- ЛДГ
- Печеночные функциональные пробы, включая АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин и щелочную фосфатазу, альбумин, общий белок
- Креатинин (и по возможности формальное измерение СКФ), мочевины, мочевая кислота
- Ферритин
- Эндокринологические исследования (в случае показаний их список может быть расширен)
- Иммуноглобулины и подклассы Ig
- Параметры коагуляции с протеинами C and S, резистентность к активированному протеину C
- Группа крови
- Серологическое исследование на вирусы
- Моча: Na, Ca, глюкоза,  $\text{PO}_4$ , креатинин, pH, общий белок; 24-часовая моча: расчетная СКФ, 24-часовой Ca, потери  $\text{PO}_4$  и глюкозы, максимальная реабсорбция  $\text{PO}_4$ /СКФ.
- В случае участия в сопутствующих исследованиях МРБ необходимы образцы крови с ЭДТА (см. подробности в главе 21).
- Девочки после наступления менструаций, получающие поддерживающую терапию О-ТТЕ в рамках рукава В: тест на беременность.

Важны периодический мониторинг нефротоксичности (см. раздел 1.7). В него должны входить анализы крови на Na, K, Ca, Mg,  $\text{PO}_4$ , Cl, общий  $\text{CO}_2/\text{HCO}_3$  и ЩФ, образец утренней мочи для анализов на  $\text{PO}_4$ , креатинин и осмолярность, КСФ, почечный канальцевый порог для фосфата ( $\text{Tm}_p/\text{КСФ}$ ).

## 11.5. ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕСТОПОЛОЖЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

Методы визуализации должны быть идентичны методам, использованным для визуализирующих исследований в начале комбинированного лечения в соответствии со стандартными рекомендациями по терапии, например, CWS-guidance.

### Инструкции по МРТ-оценке

Первая локорегиональная оценка должна производиться посредством МРТ. Обнаружение и определение степени распространенности мягкотканых опухолей зависят от высокого контрастного разрешения, высокого физического разрешения и адекватной визуализации соседних структур. Так как МРТ-визуализация проводится во многих учреждениях, определены следующие минимальные требования.

*Подавление сигнала от жировой ткани* должно использоваться для детальной оценки мягкотканых опухолей. Особое внимание следует уделить окружающим структурам, включая костно-мышечную систему, кровеносные сосуды, нервы и лимфатические узлы. Для визуализации этих структур могут потребоваться дополнительные последовательности: например, МР-ангиография для сосудистых структур или протонно-взвешенная визуализация высокого разрешения для определения нервов. Дополнительное введение контраста, предпочтительно с динамическим последовательным сканированием

до, во время и после болюсного введения предоставляет важную дополнительную информацию при использовании последовательного вычитания и кривых «время–интенсивность». Может быть детально идентифицирован опухолевый некроз (что важно для планирования биопсии), а отек можно лучше отличить от опухолевой массы. Чтобы провести визуализацию с высоким разрешением, необходимо обеспечить как можно большее приближение катушек к исследуемой области. Разрешение должно быть менее 1 мм по размеру пикселя в каждом направлении и менее 4 мм по толщине среза.

Рекомендуемые МРТ-последовательности:

До контрастирования: Т2-взвешенные последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани (подавление обязательно), которые должны быть получены по меньшей мере в двух плоскостях, включая аксиальную. Т2-взвешенные изображения с подавлением жира (STIR) предоставят необходимую информацию о лимфатических узлах. Предпочтительны последовательности инверсии–восстановления, так как они не подвержены влиянию неоднородности или артефактов (STIR).

После контрастирования: Рекомендуется динамическое сканирование. Т1-взвешенные изображения после контрастирования с подавлением сигнала от жировой ткани по меньшей мере в 2 плоскостях (обязательно; в качестве альтернативы можно использовать 3D-последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани или селективным возбуждением воды).

**Таблица 17. МРТ-визуализация при некоторых локализациях**

Локализация	Ориентация	Толщина среза (мм)	Последовательности	
			до контраста	после контраста
<b>Орбита</b>	Корональная (и аксиальная)	2-4	STIR или T2 fat sat	T1 fat sat
<b>Голова и шея</b>	Аксиальная (и корональная)	3-4	STIR (T2 fat sat)	T1 fat sat
<b>Брюшная полость/таз</b>	Аксиальная (и корональная)	4-5	STIR (T2 fat sat)	T1 fat sat
<b>Конечности</b>	Аксиальная (и корональная или сагиттальная)	2-4	STIR (T2 fat sat)	T1 fat sat
<b>Параспинальная опухоль</b>	МРТ позвоночника с контрастом при первоначальной диагностике			

(fat sat – подавление сигнала от жировой ткани)

Если МРТ производится под анестезией, необходимо проинформировать родителей о возможности одновременно произвести трукат (Tru-cut)-биопсию под контролем МРТ (используя иглу калибра 14 или 16).

## **11.6. ОБСЛЕДОВАНИЯ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ / ОТСУТСТВИЯ ЛЕЧЕНИЯ**

### **11.6.1. Повторная оценка опухоли**

Оценка в ходе лечения должна производиться по возможности с использованием тех же методов, что и первоначальная оценка. Если нет признаков прогрессии, рекомендуется формальная повторная оценка опухоли:

- **неделя 0:** полное стадирование до включения с CWS-2007-HR, чтобы оценить статус опухоли и возможность включения в конце интенсивного лечения после 9 курсов комбинированной терапии с соответствии со стандартными терапевтическими рекомендациями – например, с CWS-guidance (**первоначальное стадирование, обязательно**)

- **неделя 12/13:** оценка локального контроля (визуализирующее исследование местоположения первичной опухоли) в середине курса поддерживающей терапии или периода без терапии (**первая повторная оценка, обязательно**)
- **неделя 26:** в конце поддерживающей терапии или периода без терапии (**оценка по окончании лечения, то есть рестадирирование, обязательно**)

### **11.7. ОБСЛЕДОВАНИЯ В КОНЦЕ ЛЕЧЕНИЯ/ОТСУТСТВИЯ ЛЕЧЕНИЯ**

В этот момент времени (неделя 26) требуются следующие исследования:

- Подробное физикальное и неврологическое обследование (вес, рост, половое развитие)
- МРТ/КТ/УЗИ местоположения первичной опухоли, включая регионарные лимфоузлы (как и про 2-й повторной оценке, см. раздел 11.6)
- МРТ головного мозга
- КТ легких
- Рентгенография грудной клетки
- УЗИ брюшной полости
- Крови: полный клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, печеночные ферменты, К, Na, Ca, PO<sub>4</sub>, Cl, Mg, глюкоза, щелочная фосфатаза, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, креатинин, иммуноглобулины, серологический анализ на вирусы
- Мониторинг нефротоксичности ифосфамида (см. выше)
- Моча: Na, Ca, глюкоза, PO<sub>4</sub>, креатинин, pH, общий белок; суточная моча: расчетная СКФ, 24-ч потери Ca, PO<sub>4</sub> и глюкозы, макс. реабсорбция PO<sub>4</sub> /КСФ
- ЭхоКГ и ЭКГ, ЭЭГ, аудиометрия, исследование глазного дна
- Другие исследования, если предыдущие результаты были аномальными (ПЭТ, анализ ликвора, гормональный статус)
- В случае участия в сопутствующих исследованиях МРБ необходимы образцы крови с ЭДТА (подробнее см. в соответствующем протоколе CWS-guidance)
- Для девочек после наступления менструаций, получающих поддерживающую терапию О-ТПЕ в рамках рукава В: тест на беременность.

### **11.8. ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ В СВЯЗИ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПО ЗАВЕРШЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ**

Необходим тщательный мониторинг статуса опухоли в зависимости от ее локализации и его адаптация в зависимости от группы риска пациента. Рекомендуемые стандартные контрольные исследования для всех пациентов после окончания лечения перечислены в Табл. 18. Учреждения-участники будут в течение неограниченного срока производить последующее наблюдение за всеми пациентами для контроля рецидивов, выживаемости и побочных эффектов, вне зависимости от нарушений протокола. Следующие рекомендации касаются времени проведения контрольных посещений врача с момента начала терапии. Дата рецидива определяется как дата подтверждения (гистологического, радиологического или клинического) данных о рецидиве. Для целей данного исследования последующее наблюдение за пациентами будет проводиться как минимум в течение пяти лет. Дальнейшее наблюдение рекомендуется, но не является обязательным. Необходимо рассмотреть возможность последующего наблюдения согласно рекомендациям исследований RISK и LESS для обнаружения отдаленных последствий терапии (см. раздел 11.9). Для документации при последующем наблюдении будут использоваться ежегодно распространяемые формы сообщений (см. Приложение). При наступлении события (например, рецидива) о нем следует немедленно сообщить в Исследовательский центр CWS, используя соответствующие формы (см. Приложение).

**Таблица 18. Рекомендованные стандартные контрольные исследования при последующем наблюдении**

Дата	Исследования в области местоположения первичной опухоли	Стадирование	Дополнительные исследования
<b>1-й год после лечения</b>	УЗИ (местоположение опухоли, регионарные лимфоузлы, брюшная полость, таз) МРТ/КТ с КУ (чередуя обе процедуры, каждые <b>6–12 недель</b> )	Рентгенография или КТ грудной клетки (интервалы риск-адаптированы, по крайней мере каждые <b>6 месяцев</b> ) Сцинтиграфия костей (риск-адаптированная, раз в <b>год</b> ) МРТ/КТ–оценка метастазов, если стадия IV	Функция печени и почек ( клубочковая или канальцевая) ЭхоКГ/24-часовая ЭКГ Гормональный статус (рост и половое созревание) Функциональные нарушения (контроль тазовых функций, зрение, слух; костно-мышечная система)
<b>2-й год</b>	См. выше, но чередование каждые <b>3–6 месяцев</b>	См. выше, рентгенография грудной клетки каждые <b>6 месяцев</b>	Дополнительные исследования (в соответствии с клиническими симптомами)
<b>3–5 годы</b>	См. выше, но чередование каждые <b>6–12 месяцев</b>	См. выше, <b>ежегодно</b>	
<b>&gt; 5 лет</b>	УЗИ (см. выше) МРТ/КТ с КУ (обе процедуры <b>ежегодно</b> )	См. выше, <b>ежегодно</b>	

## 11.9. ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПО ПОВОДУ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ

В данном протоколе не приведены рекомендации по лечению вызванных терапией побочных эффектов. Их можно найти в стандартных инструкциях по терапии, например, в CWS-guidance; также по поводу дальнейшей информации о последующем наблюдении, связанном с побочными эффектами, можно обращаться в Исследовательскую группу CWS. Дополнительную информацию можно также получить через GPOH ([www.gpoh.de](http://www.gpoh.de)), Исследование по наблюдению за отдаленными последствиями (*Late Effects Surveillance Study, LESS*) в Эрлангене, Германия ([less@kinder.imed.uni-erlangen.de](mailto:less@kinder.imed.uni-erlangen.de)), Регистр радиогенных отдаленных последствий у детей и подростков (*Register für radiogene Spätnebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen, RISK*) в Мюнстере, Германия (<http://medweb.uni-muenster.de/institute/radonk/radtox.htm>), или бюро GPOH по исследованию качества жизни и отдаленных последствий у детей и молодых взрослых, больных злокачественными опухолями. **Обратите внимание**, что о любом **развитии вторичной злокачественной опухоли** (лейкоза, лимфомы или солидной опухоли) нужно сообщать в Исследовательский центр CWS.

## 11.10. ЭКСПЕРТНЫЕ УЧРЕЖДЕНИЯ

Во всех случаях диагноз должен быть подтвержден патоморфологической экспертизой (критерий возможности включения, см. адрес в разделе 1.2). **В исследовании могут участвовать только пациентов с доказанным диагнозом, подтвержденным патоморфологической экспертизой!** Если диагноз, поставленный экспертами-патоморфологами, не соответствует критериям возможности включения, пациент не может участвовать в CWS-2007-HR! Подчеркнем, что залитые парафином и свежемороженые образцы опухоли должны быть сохранены и направлены в соответствующие экспертные учреждения. Информированное согласие на хранение опухолевого материала получают, используя формы согласия, приведенные в приложении. [...].

Учреждения, ответственные за патоморфологическую экспертизу, могут также хранить опухолевые материалы в соответствующих регистрах (например, Kindertumorregister,

централизованное хранилище опухолевого/биоматериала для мягкотканых сарком при Немецкой сети GPOH по детской гематологии и онкологии и т.п.) или направлять их в назначенные экспертные лаборатории для дальнейших исследований – например, молекулярно-биологических.

В сложных и неоднозначных случаях (но только в них) может быть предложено радиологическое экспертное заключение. Нет необходимости посылать все материалы по визуализации на радиологическую экспертизу в Исследовательский центр CWS. Адреса лиц, учреждений и исследовательских центров, с которыми можно связаться, приведены в разделе 1.2.

## **12. ПАТОМОРФОЛОГИЯ**

Мягкотканые опухоли представляют собой большую группу опухолей и опухолеподобных заболеваний с различным биологическим поведением. Правильная гистопатологическая и молекулярная классификация принципиально важна для адекватного лечения всех пациентов с мягкоткаными саркомами; в частности, обязательна патоморфологическая экспертиза (включая молекулярно-патологическую), чтобы избежать неадекватного лечения. Если требуется патоморфологическая экспертиза, то транспортировка опухолевого материала должна сопровождаться прилагаемой формой (см. Приложение A.18). По поводу справочной информации и подробностей о патоморфологии и молекулярной биологии MGTС см. CWS-guidance.

## **13. ПРЕКРАЩЕНИЕ УЧАСТИЯ В ТЕРАПИИ В РАМКАХ ПРОТОКОЛА**

Начало регистрации для участия в данном исследовании – 01.01.2008, конец набора – 31.12.2013. В рамках исследования требуется последующее наблюдение в течение как минимум 5 лет. Более долгое наблюдение для обнаружения поздних рецидивов, отдаленных последствий и вторичных злокачественных опухолей (то есть для вторичных целей исследования) является необязательным, хотя и рекомендуется, и не составляет части данного протокола.

Лечение по протоколу состоит в 26 неделях терапии O-TIE в рамках рукава В и отсутствии терапии в рамках рукава А.

Любой пациент может открыто выйти из исследования в любой момент без какого-либо ущерба, отзывав свое информированное согласие. В этом случае рекомендуется провести рекомендованные обследования, указанные в разделе 11.7, по аналогии с обследованиями в конце лечения, и зафиксировать их результаты.

Любой пациент может прекратить свое участие в предписанной протоколом терапии в связи со следующими причинами:

- Смерть, рецидив или прогрессия опухоли
- Серьезные нежелательные явления или другие существенные проявления токсичности, исключающие продолжение терапии в рамках протокола
- Беременность
- Личное желание пациента
- Любая ситуация, когда продолжение лечения в рамках протокола может быть не в интересах пациента
- Переход на другую терапию, не включенную в данный протокол

Если в ходе терапии наблюдается прогрессия опухоли, терапия по протоколу в рамках соответствующего рукава должна быть прекращена. Прогрессию необходимо подтвердить МРТ и экспертным радиологическим исследованием.

### **13.1. ДЕЙСТВИЯ ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ УЧАСТИЯ В ТЕРАПИИ В РАМКАХ ПРОТОКОЛА**

В случае преждевременного выхода из терапии в рамках протокола необходимо немедленно зафиксировать причины выхода в “форме для окончания терапии” (см. Приложение) и выслать ее в исследовательский центр. Пациенты, прекратившие участие в терапии, будут включены в окончательный анализ наряду с остальными. Эти пациенты должны быть включены в программу последующего наблюдения для пациентов-участников клинического испытания, если они (или, соответственно, их родители/опекуны) дадут на это свое информированное согласие.

### **13.2. ВОЗМОЖНОСТИ ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ УЧАСТИЯ В ТЕРАПИИ В РАМКАХ ПРОТОКОЛА**

Возможна дальнейшая терапия в соответствии с другими вариантами, но нет данных о том, что какая бы то ни было другая терапия дает лучшие результаты по сравнению с отсутствием терапии или с поддерживающей терапией О-ТПЕ. Желательно связаться с Исследовательским центром CWS для получения рекомендаций.

## **14. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

### **14.1. ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНКИ**

См. подробности о методах и времени проведения оценки состояния в ходе и после терапии в главе 11. Обратите внимание, что оценка в ходе лечения должна производиться с использованием тех же методов, что и первоначально использованные (преимущество методов).

**Ключевые временные точки в ходе терапии:**

- **Любое время:** Визуализирующее исследование должно быть произведено немедленно в случае появления любых клинических симптомов, указывающих на рецидив опухоли.

В случае рецидива об этом событии необходимо немедленно сообщить Исследовательской группе CWS с использованием надлежащей формы.

### **14.2. МЕТОДЫ**

Статус опухоли будет оцениваться клинически и на основании визуализирующих исследований, рекомендованных в главе 11. Сообщение о нем должно производиться с использованием соответствующих форм, приведенных в Приложении.

### **14.3. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПО БОЛЕЗНИ ПРИ ПОСЛЕДУЮЩЕМ НАБЛЮДЕНИИ**

При каждом посещении в ходе последующего наблюдения выжившие пациенты должны быть отнесены исследователями по месту лечения к категории находящихся в состоянии ремиссии или же рецидива.

### **14.4. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ**

Подробные определения приведены в главах 1 и 11.

## 15. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ

### 15.1. ТОКСИЧНОСТЬ И МОНИТОРИНГ ТОКСИЧНОСТИ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНОВ

Для целей определения степени токсичности (см. Приложение) следует использовать Общие критерии токсичности NCI для нежелательных явлений (СТСАЕ), версия 3, где описано максимальное значение для каждого проявления токсичности. Токсичность должна быть зафиксирована в соответствующих формах, приведенных в Приложении.

### 15.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНОВ

#### 15.2.1. Нежелательное явление

Нежелательное явление (АЕ, НЯ) – это любое нежелательное медицинское происшествие с пациентом, получающим лекарственное средство, не обязательно находящееся в причинно-следственной связи с этим лечением. Таким образом, НЯ может представлять собой любой не вызванный намеренно неблагоприятный признак (включая аномальный результат лабораторного исследования), симптом или заболевание, связанное во времени с использованием лекарственного средства, независимо от того, вызвано ли оно использованием этого средства.

#### 15.2.2. Нежелательная реакция

Нежелательная реакция (НР, АR) – это НЯ, которое ответственный врач с достаточным основанием расценивает как имеющее подозреваемую причинную связь с исследуемым лекарственным средством (ИМР).

#### 15.2.3. Предвиденные нежелательные явления (реакции)

В целом все побочные эффекты применяемых препаратов, указанные в их информационных материалах, по определению являются предвиденными нежелательными явлениями. Во время инфузии химиотерапевтических препаратов могут возникнуть *тошнота, рвота и аллергические реакции*; эти явления считаются предвиденными. Предусмотрена также *гематологическая токсичность степени тяжести 3-4*, а лейкопения может привести к *инфекционным осложнениям*. Инфекции степени тяжести 4 тоже считаются предвиденными нежелательными явлениями. Тромбоцитопения может привести к *кровотечениям и гематурии*, а тяжелая анемия, вызванная терапией, может вызвать *проблемы с кровообращением*. В соответствии с местными рекомендациями пациент может получать переливания тромбоцитов или эритроцитарной массы. Может ожидаться *тяжелый мукозит*, а также *запоры, боли в животе и/или серьезный понос*.

#### 15.2.4. Непредвиденная нежелательная реакция

Непредвиденная нежелательная реакция (ННР, UAR) – это НР, природа или серьезность которой не соответствуют имеющимся информационным материалам о препарате. Примеры ННР:

- Непредвиденный исход (например, смертельный) предвиденной НР.
- Возрастание частоты какой-либо предвиденной НР, которое сочтено клинически важным.
- Новое сообщение о более конкретной форме болезни (такой как интерстициальный нефрит) вместо отмеченной НР более общего характера (такой как острая почечная недостаточность).

ННР оцениваются в отношении их предвиденности в соответствии с текущей информацией по медицинскому препарату, определенной в инструкциях по безопасности.

### 15.2.5. Серьезное нежелательное явление (СНЯ) или реакция (СНР)

Серьезным нежелательным явлением (СНЯ) или серьезной нежелательной реакцией (СНР) называют любое нежелательное медицинское происшествие или эффект при любой дозировке препарата (ниже см. определения и исключения для CWS-2007-HR), который:

- Заканчивается смертельным исходом независимо от его причины,
- Является жизнеугрожающим,
- Требуется госпитализации или продления существующей госпитализации (однако **не каждая госпитализация является серьезным нежелательным явлением, требующим сообщения о нем**),
- Вызывает стойкую или значительную инвалидность или нетрудоспособность,
- Представляет собой врожденную аномалию или порок развития,
- Является вторичным злокачественным заболеванием или другим медицински значимым состоянием, включая аномальные показатели биологических или жизненных функций.

### 15.2.6. Подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция (ПНСНР)

ПНСНР – подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция, возникающая в ходе исследования, и необходимо сообщение о ней в пределах времени, обозначенных в законе (подробности о ПНСНР и процедуре сообщения см. в разделе 15.6).

## 15.3. СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Общие критерии токсичности NCI должны использоваться для целей определения степени токсичности (см. приложения или <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>); они описывают максимальное значение каждого свойства, характеризующего токсичность. Степень определяет тяжесть НЯ. В систему общих критериев токсичности CTCAE входит пять степеней:

- Степень 1: НЯ низкой тяжести  
Степень 2: НЯ умеренной тяжести  
Степень 3: Тяжелое НЯ  
Степень 4: Жизнеугрожающее или инвалидизирующее НЯ  
Степень 5: Смерть, связанная с НЯ

## 15.4. ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ИСКЛЮЧЕНИЯ ДЛЯ CWS-2007-HR

1. Все случаи смерти в связи с заболеванием не считаются СНЯ, если они происходят через 30 дней после заключительного дня лечения.
2. Термин “жизнеугрожающее” относится к событию, во время которого существует риск немедленной смерти пациента (требуется *немедленная* интенсивная терапия). Он не относится к событиям, которые гипотетически могли бы привести к смерти, если бы были более тяжелыми: например, лекарственный гепатит, который при условии купирования не является жизнеугрожающим, хотя он мог бы привести к печеночной недостаточности и смерти. *Веноокклюзивная болезнь* (ВОБ) считается СНЯ, и о ней необходимо сообщать (см. приложения).
3. Госпитализация определяется как прием в больницу по крайней мере на одну ночь. Госпитализация для химиотерапии не требует сообщения о ней как о СНЯ. Предвиденные побочные эффекты химиотерапии, перечисленные в информационных материалах по препаратам, не требуют сообщения о них как о СНЯ, кроме случаев, когда, по мнению ответственного врача, они неожиданно привели к большей продолжительности госпитализации или требуемой интенсивной терапии. Госпитализация ввиду симптомов и признаков, связанных с



прогрессией заболевания, не считается СНЯ, кроме случаев, когда наблюдается смертельный исход во время терапии по протоколу или в течение 30 дней после ее окончания. Плановая госпитализация по поводу ранее существовавшей проблемы со здоровьем, в рамках которой не возникло ухудшения, не является СНЯ.

4. Инвалидизация определяется как существенное нарушение способности человека осуществлять нормальные жизненные функции (например, слепота или глухота). Инвалидизация в результате операции по удалению опухоли или лучевой терапии не является СНЯ.

Другие важные с медицинской точки зрения состояния – это важные медицинские события, которые, по мнению ответственного врача, могут не представлять немедленной угрозы жизни и не приводить к смерти или госпитализации, но при этом могут представлять опасность для пациента или могут потребовать вмешательства для предотвращения какого-либо из других исходов, перечисленных в вышеприведенном определении. Примеры таких событий – аллергический бронхоспазм, требующий интенсивного лечения в отделении неотложной помощи или дома, или же судороги. Вторичные злокачественные опухоли (например, опухоли костей) считаются важными с медицинской точки зрения, и о них необходимо сообщать как о СНЯ в соответствующей форме в ходе лечения по протоколу и в течение 30 дней после окончания этого лечения. Аномальные биологические параметры или показатели жизнедеятельности часто наблюдаются в ходе химиотерапии, и о них нужно сообщать как о серьезных только в случаях, когда ответственный врач считает их *клинически существенными* (и непредвиденными), – например, тяжелая нефротоксичность (степень тяжести 4 по шкале СТСАЕ) или серьезная кардиотоксичность (степень тяжести 4 по СТСАЕ). Предвиденные серьезные нежелательные реакции (СНР), такие как гематологическая токсичность или мукозит, представляют собой примеры СНР, которые не требуют сообщения с использованием формы для СНЯ.

Согласно практике CWS, в ходе интенсивной химиотерапии по поводу МгТС чаще всего встречаются следующие СНЯ:

- Септический шок
- Геморрагический цистит (степень 4)
- Тяжелая нефротоксичность
- Веноокклюзивная болезнь (любой степени, см. Приложение)
- Острая или отсроченная кардиотоксичность (фракция укорочения <28 %)
- Судорожные приступы
- Центральная нейротоксичность, в том числе сонливость >30% времени, дезориентация, галлюцинации, эхолалия, повторяющиеся движения, кома
- Вторичное злокачественное новообразование

Однако следует отметить, что в рамках **CWS-2007-HR** используется **пероральная поддерживающая терапия с более щадящим профилем токсичности по сравнению с интенсивной химиотерапией**. Опыт проведения поддерживающей терапии в клиническом испытании CWS-96 для метастатической МгТС у 51 пациента (Klingebiel и др., неопубликованные данные) показал следующие результаты для токсичности степени >3 по шкале ВОЗ: 10 сообщений о лейкопении <1000/мкл, 5 сообщений о тромбоцитопении <25 000/мкл и одно сообщение о снижении индекса Карновского <30. Смертей, связанных с терапией, в рукаве CWS-96 с поддерживающей терапией O-TIE не наблюдалось.

Обратите внимание, что смерть по любым причинам, обусловленным токсичностью (кроме прогрессии опухоли), классифицируется как СНЯ степени 5 по шкале СТСАЕ.

Следующие серьезные нежелательные явления не требуют обязательного сообщения о них:

- Серьезные непредвиденные явления, которые возникают до начала терапии в ходе клинического испытания;
- Госпитализация по терапевтическим причинам (введение элементов терапии, переливания крови и т.п.);
- Инфекции, связанные с предвиденной миелосупрессией (то есть инфекции < 5 степени по СТСАЕ)
- Конституциональные синдромы < 5 степени по СТСАЕ
- Гематологическая токсичность (например, анемия, лейкопения) < 5 степени по СТСАЕ
- Все прочие виды токсичности < 3 степени по СТСАЕ
- Смерть, вызванная болезнью.

Все СНЯ, исключенные из списка для обязательного информирования, требуют, однако, фиксации их в качестве проявлений токсичности в формах отчета о истории болезни (Case Report Forms, CRF) или – в случае смерти, вызванной болезнью – в форме CWS для сообщения о событиях (Event Report Form).

## **15.6. СООБЩЕНИЯ О СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ ИЛИ РЕАКЦИЯХ**

В рамках рукава В необходимо сообщать о СНЯ и СНР со дня начала терапии (то есть первого дня лечения О-ТІЕ) в ходе всей терапии О-ТІЕ и в течение 30 дней после окончания лечения по протоколу (то есть после заключительного дня приема препаратов О-ТІЕ), используя соответствующие СНЯ формы отчета о истории болезни (Case Report Forms). Сообщать о СНЯ требуется также в рамках рукава А (отсутствие терапии) в течение 26 недель плюс 30 дней (то есть 212 дней) начиная с момента рандомизации.

**ПНСНР** – подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция (см. вышеприведенные определения “непредвиденной” и “серьезной” нежелательной реакции). Ответственный врач должен попытаться оценить **связь** любого нежелательного события с применением лекарств, указанных в протоколе.

- Нет связи = это включает в себя существование четкого альтернативного объяснения или неправдоподобие предположения о связи.
- Маловероятная (отдаленная) = клиническое событие и/или лабораторная аномалия, которая по времени вряд ли может быть связана с введением препарата и которая может быть правдоподобно объяснена влиянием других лекарств, химических веществ или основного заболевания.
- Возможная = клиническое событие и/или лабораторная аномалия, связь которой по времени с введением препарата представляется обоснованной, но которая может быть также объяснена существующим заболеванием или действием других препаратов или химических веществ. Информация о реакции на прекращение введения препарата может отсутствовать или быть неясной.
- Вероятная = клиническое событие и/или лабораторная аномалия, связь которой по времени с введением препарата представляется обоснованной, причем объяснение этого события существующим заболеванием или действием других препаратов или химических веществ представляется маловероятным, а при прекращении введения препарата возникает обоснованный клинический ответ (отмена препарата, dechallenge).
- Невозможно оценить = Сообщение о НС, которое невозможно оценить, так как имеющаяся информация недостаточна или противоречива, а дополнить или

проверить ее невозможно.

Процесс информирования и оценки при СНЯ и СНР проиллюстрирован на Рис.1.

В случае нежелательного явления местный исследователь должен оценить его серьезность и связь с лечением. Он должен решить, классифицировать ли событие как СНЯ, СНР или (если событие непредвиденное) как ПНСНР. [...]

## **16. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Планируется, что CWS-2007-HR будет оставаться открытым до окончания расчетного набора пациентов. Если расчетное число набранных участников не будет достигнуто в течение запланированной продолжительности исследования, то IDMC и комиссия CWS примут решение о том, следует ли продлевать исследование.

IDMC будет регулярно проводить обзоры хода исследования с рассмотрением конфиденциальных промежуточных анализов и вопросов набора участников. При появлении серьезных поводов для беспокойства в связи с исследованием (например, если результаты в рамках одного рукава явно хуже по сравнению с другим), об этом будет сообщено руководителям исследования, которые примут решение о будущем данного испытания в согласии с Комиссией исследовательской группы CWS.

### **16.1. РАННЕЕ ОКОНЧАНИЕ ИЛИ ПРЕКРАЩЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В число основных возможных причин раннего окончания исследования входят:

- Открытие новых терапевтических методов, которые приведут к существенному улучшению выживаемости или значительному снижению токсичности по сравнению с исследуемыми в CWS-2007-HR;
- Неадекватный набор пациентов или рандомизация относительно расчетного числа включаемых пациентов;
- Недостаточная документация;
- Если промежуточный анализ покажет явное преимущество одного рукава исследования перед другим (см. выше, а также главу о статистических методах);
- Если риски и токсические эффекты всего исследования или какого-либо рукава являются избыточными, IDMC может рекомендовать прекращение CWS-2007-HR. Решение об остановке исследования принимают руководители/комитет по исследованию, которые обязаны проинформировать об этом правовые органы, комиссии по этике и исследователей;
- IDMC может рекомендовать прекращение исследования и по другим причинам.

## **17. СТАТИСТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ**

### **17.1. СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ**

Данное исследование представляет собой проспективное международное многоцентровое неслепое рандомизированное клиническое испытание фазы III. Цель исследования – оценить, может ли пероральная поддерживающая терапия трофосфамидом, идарубицином и этопозидом привести к улучшению результата лечения у той же самой категории пациентов после 25-недельного комбинированного лечения согласно стандартным терапевтическим рекомендациям.

Ожидаемый период набора пациентов – 6 лет, за которым следует трехлетний минимальный период последующего наблюдения. Рандомизация стратифицируется в соответствии с группой риска отдельно для каждой страны. Эти группы – «РМС высокого риска», «РМС очень высокого риска» и «РМС-подобные опухоли высокого риска». Чтобы

уменьшить возможные дисбалансы в числе пациентов, которым назначается то или иное лечение, будет использоваться блочная рандомизация.

## **17.2. КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ**

В соответствии с различными вопросами определены следующие конечные точки:

### Первичная конечная точка

1. **EFS<sub>R</sub>**: Бессобытийная выживаемость, определяемая как время с момента рандомизации. Интервал времени между днем рандомизации и событием. Событие определяется (согласно определению CWS), как:
  - смерть по любой причине,
  - рецидив (местный и/или метастатический) или
  - возникновение вторичного злокачественного новообразования.

### Вторичная конечная точка

2. **OS<sub>R</sub>**: Общая выживаемость, определяемая как время с момента рандомизации. Интервал времени между днем рандомизации и смертью пациента, независимо от ее причины.

Пациенты, которые в конце исследования живы и у которых не зафиксирован рецидив, или же пациенты, выпавшие из последующего наблюдения, будут цензурированы в день последнего наблюдения.

## **17.3. ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ**

### Основной вопрос клинического испытания

1. Приводит ли проведение поддерживающей терапии в конце стандартного комбинированного лечения к изменению бессобытийной выживаемости **EFS<sub>R</sub>**, которая определяется как время, прошедшее с даты рандомизации до события, по сравнению с отсутствием дальнейшей терапии, то есть со стандартной терапией.

### Вторичные вопросы

2. Приводит ли проведение поддерживающей терапии в конце стандартного комбинированного лечения к изменению общей выживаемости **OS<sub>R</sub>** по сравнению с отсутствием дальнейшей терапии, то есть со стандартной терапией.
3. Влияет ли какая-либо из нижеперечисленных переменных на **EFS<sub>R</sub>**, **OS<sub>R</sub>** в качестве прогностического фактора?
  - Гистология, локализация, размер опухоли, статус опухоли, статус лимфоузлов, степень первичного хирургического удаления, возраст, пол, лечение.

## **17.4. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

### **- Все пациенты, которым назначено лечение (intent-to-treat)**

Все анализы эффективности будут проведены в соответствии с принципом «intention to treat». Это означает, что все рандомизированные пациенты будут анализироваться в рамках того рукава, к которому они были отнесены, независимо от того, получали ли они какие-либо исследуемые лекарственные препараты.

### **- Все пациенты, выполнившие требования протокола (per-protocol)**

Пациенты будут также анализироваться в соответствии с лечением, фактически полученным с поддерживающей целью. Эта выборка «per-protocol» определяется как состоящая из всех пациентов, которые удовлетворяют всем критериям включения и исключения и получили по меньшей мере 80% запланированных кумулятивных доз химиопрепаратов в соответствии с указаниями протокола для получаемых дозировок и модификаций (то есть пациентов, удовлетворяющих условиям протокола и получивших

лечение согласно запланированному) и в течение времени, которое максимум на 20% дольше указанной продолжительности лечения по протоколу.

#### **- Безопасность (safety)**

Выборка для изучения безопасности состоит из пациентов, которые были рандомизированы в рукав В и получили хотя бы одну дозу химиотерапии.

Все анализы будут проведены согласно принципу «intent-to-treat» (для всех пациентов, которым было назначено лечение). Каждый анализ дополнительно будет проведен для выборки «per protocol» с целью дополнить анализ «intent-to-treat», и это, таким образом, является важной частью статистического анализа в целом.

Основной вопрос будет проанализирован на уровне значимости  $\alpha=0.05$ . Соответствующие вторичным вопросам р-значения считаются эксплоративными.

В соответствии с вопросами клинического испытания были намечены следующие нуль-гипотеза и критериальная статистика:

#### Основной вопрос

1. Нуль-гипотеза: EFS<sub>R</sub> пациентов, получающих поддерживающую терапию, не отличается от таковой для пациентов, получающих стандартную терапию. Для сравнения рукавов исследования будет использоваться двусторонний логранговый критерий с уровнем значимости 5%. В качестве иллюстрации соответствующая функция выживаемости для двух рукавов лечения будет графически изображена в зависимости от времени с использованием метода Каплана-Мейера (product limit).

#### Вторичные вопросы

2. Нуль-гипотеза: OS<sub>R</sub> пациентов, получающих поддерживающую терапию, не отличается от таковой для пациентов, получающих стандартную терапию. Для сравнения рукавов исследования будет использоваться двусторонний логранговый критерий. В качестве иллюстрации соответствующая функция выживаемости для двух рукавов лечения будет графически изображена в зависимости от времени с использованием метод Каплана-Мейера (product limit).
3. Нуль-гипотеза: Соотношение рисков равно 1 для всех комбинаций переменных в модели пропорциональных рисков (регрессионная модель Кокса). Многопараметрическими методами с использованием регрессии Кокса производится проверка следующих переменных с точки зрения их влияния на EFS<sub>R</sub>, OS<sub>R</sub>.
  - Гистология: РМС-подобная благоприятная (включает эРМС), РМС-подобная неблагоприятная (включает опухоли, отличные от эРМС)
  - Локализация (ORB, HN, OM, BP, NBP, EXT, OTH)
  - Размер опухоли ( $\leq 5$  см,  $> 5$  см)
  - Статус опухоли (T1, T2, TX)
  - Статус лимфоузлов (N0, N1, NX)
  - Степень первичного удаления (в соответствии с IRS I, II, III)
  - Возраст ( $\leq 10$  лет,  $> 10$  лет)

## **17.5. ОЦЕНКА РАЗМЕРА ВЫБОРКИ**

Оценка размера выборки основана на наборе участников в исследование CWS-96.

Предполагая набор 62 пациентов в год, оценивая долю отказов от рандомизации в 10% и долю преждевременных выходов из исследования в 5%, получаем, что для сравнения поддерживающей терапии в наличии будет приблизительно 320 пациентов.

Размер выборки был рассчитан с использованием PASS 2000.

При общем размере выборки 297 (разбиение на 2 равные группы), или 97 событий, достигается 80% мощность при определении уровня риска 0.5632, когда доли выживших в каждой группе равны  $S_C=60\%$  и  $S_E=75\%$  при уровне значимости 0.05 и использовании двустороннего логрангового теста. Эти результаты предполагают, что производятся 3

последовательных теста с использованием затратной функции О'Брайена-Флеминга, чтобы определить границы теста, и что времена выживаемости подчиняются экспоненциальному закону.

**Таблица 19. Подробный обзор предполагаемого набора пациентов на основе чисел больных с 1996 по 2002 гг.**

Страна	за год	за 5 лет	за 6 лет
Германия	48	240	288
15% потери из-за неучастия	40.8	204	244.8
Польша	11	55	66
Швеция	4.1	20.5	24.6
Австрия	5,4	27	32,4
Швейцария	1	5	6
итого	62.3	311.5	373.8
10% потери из-за отказа пройти рандомизацию	56.07	280.35	336.42
5% потери из-за выбывания	53.2665	266.3325	319.599

Оценка размера выборки Табл. 19; 1: 15% потеря из-за неучаствующих центров.

*Примечание: В Германии более 100 центров участвовали в клинических испытаниях GPOH. Однако только в 1/3 из них есть инфраструктура для проведения рандомизированного испытания согласно текущим правилам. В прошлом в этих центрах проходило лечение около 85% всех пациентов, зарегистрированных в Центре CWS. Учитывая продолжающуюся централизацию лечения пациентов детского возраста со злокачественными опухолями, эта доля в ближайшем будущем будет возрастать. Можно предположить, что ситуация с набором пациентов будет улучшаться также и в государствах-партнерах. В исследовании CWS-96 в Польше регистрировалось в год 9.5 пациентов, которые удовлетворяли требованиям исследования CWS-2007-HR. Так как инфраструктура Польской рабочей группы по солидным опухолям постоянно улучшается, можно предположить, что набор составит 11 пациентов в год.*

### 17.6.1. Временные точки

Будет проведено два формальных промежуточных анализа после того, как пройдет 1/3 и 2/3 ожидаемых событий, если клиническое испытание не будет остановлено раньше с отклонением гипотезы об отсутствии различий при лечении.

**Таблица 20. Промежуточный и окончательный анализ**

*[таблица в оригинале]*

### 17.6.2. Дополнительная информация

Если в промежуточном анализе до окончательного анализа будет показано статистически значимое преимущество, тем самым опровергая нуль-гипотезу, то за каждым пациентом-участником исследования должно осуществляться последующее наблюдение в течение еще 3 лет. Набор пациентов больше производиться не будет.

После этого будут осуществляться процедуры, описанные в плане статистического анализа и в плане обработки данных при закрытии исследования.

## 17.7. ПЛАНИРУЕМЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ АНАЛИЗЫ

### 17.7.1. Описание выборки пациентов

Числа и процентные доли пациентов, включенных в испытание, завершивших его, вышедших из него и выпавших из последующего наблюдения, будут подытожены с использованием описательной статистики.

Выборка пациентов будет характеризоваться в рамках описательной статистики следующим образом:

1. Демографические переменные
  - Кооперативная группа и страна происхождения
  - Возраст ( $\leq 10$  лет,  $> 10$  лет)
    - Для сравнения с протоколами группы EpSSG возраст также будет описываться как:  $< 1$  года, 1–9 лет,  $\geq 10$  лет
  - Пол
2. Прогностические факторы
  - Патоморфология (благоприятная, неблагоприятная)
  - Послеоперационная стадия (группа IRS)
  - Локализация опухоли
  - Л/у стадия
  - Размер опухоли (максимальный диаметр  $\leq 5$  см или  $> 5$  см).

### **17.7.2. Повторная оценка известных факторов риска**

Будут использоваться однофакторная и многофакторная процедуры для переоценки известных факторов риска и для дальнейшего изучения данных с целью идентификации новых неизвестных факторов риска в рамках группы высокого риска.

## **17.8. АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ**

[...]

## **17.9. ПРАВИЛА ОСТАНОВКИ ИССЛЕДОВАНИЯ ВВИДУ ТОКСИЧНОСТИ**

Если происходит связанное с токсичностью событие, которое удовлетворяет требованиям учета, доля токсических явлений пересчитывается заново. Следующие проявления токсичности не будут считаться событиями, требующими перерасчета доли токсических явлений:

1. Конституциональные синдромы  $< 5$  степени тяжести по СТСАЕ
2. Гематологическая токсичность (например, анемия, лейкопения)  $< 5$  степени тяжести по СТСАЕ
3. Инфекции  $< 4$  степени тяжести по СТСАЕ
4. Все прочие проявления токсичности  $< 3$  степени тяжести СТСАЕ

Остальные проявления токсичности будут считаться значимыми токсическими явлениями, которые будут учитываться при подсчетах частоты токсических эффектов. Частота токсических эффектов будет рассчитываться как отношение числа пациентов-участников исследования, с которыми к данному моменту уже произошло какое-либо событие, к числу пациентов, набранных к этому моменту. Исследование необходимо прекратить, если вероятность значимого токсического явления превышает 30%.

Вероятность значимого токсического явления, равная 10%, является приемлемой. IDMC может рекомендовать прекратить клиническое испытание, однако окончательное решение принимает руководитель исследования (principal investigator). При последовательном плане исследования по Вальду клиническое испытание будет прекращено, если наблюдаемое число токсических эффектов превышает  $4.95 + 0.186 \cdot \text{число набранных пациентов}$ .

**Рис. 2. Графическая схема правил остановки**

*[график в оригинале]*

## 17.10. ВЫБЫВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ

Есть три типа ситуаций выбывания пациента из исследования:

- Неприятие результата рандомизации в течение 45 дней после заключительного дня стандартного комбинированного лечения;
- Прекращение лечения в рамках рукава, куда пациент был рандомизирован, на  $\leq 12$  неделе лечения;
- Прекращение лечения в рамках рукава, куда пациент был рандомизирован, на  $> 12$  неделе лечения.

Это различие важно для оценки соблюдения требований (compliance) рандомизации и терапии.

Каждый случай выбывания будет проанализирован в рамках рукава, куда пациент был рандомизирован.

## 21. СОПУТСТВУЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентам, участвующим в исследовании CWS-2007-HR, предлагаются также биологические исследования. К центрам-участникам обращена просьба рассмотреть возможность участия в этих дополнительных исследованиях, чтобы улучшить диагностику, углубить знания о прогностических факторах (например, исследование минимальной резидуальной болезни) и биологии РМС и РМС-подобных МгТС.

Основой молекулярно-патологических исследований является адекватное хранение исследуемого материала. Начиная с 1992 г. в Ольга-госпитале г. Штутгарта был основан «Опухолевый банк» (Tumorbank) CWS (то есть хранилище для образцов мягкотканых сарком) в качестве части тканевого банка эмбриональных опухолей сети Немецкого общества по детской онкологии и гематологии (GPOH) под руководством Проф. Dr. F. Berthold, Кёльн<sup>128</sup>. Цель централизованного сбора опухолевых материалов и других тканей – облегчить и оптимизировать проведение биологических исследований. Для получения дальнейшей информации свяжитесь с Исследовательским центром CWS, см. CWS-guidance (главу 13) или домашнюю страницу CWS ([cws.olgahospital-stuttgart.de](http://cws.olgahospital-stuttgart.de)).

Имеются также сопутствующие исследования, касающиеся отдаленных последствий и качества жизни после терапии по поводу мягкотканых сарком<sup>129,130</sup>. Информация о них может быть получена из следующих источников:

1. Исследование LESS, Университетская клиника для детей и подростков, отделение иммунологии и онкологии, Loschgestr. 15, D-91054 Erlangen. Телефон: +49-9131-853-3733, факт: +49-9131-853-5742, email: [ki-less@uk-erlangen.de](mailto:ki-less@uk-erlangen.de)
2. Регистр радиогенных отдаленных последствий (Register für radiogene Spätwirkungen, RISK), Prof. Dr. Norman Willich, Dr. Tobias Bolling, Университетская клиника Мюнстера, клиника лучевой терапии и радиоонкологии, Albert-Schweitzer Str. 33, D-48129 Münster. Телефон: +49-251-834-7384, факс: +49 -251-834-7355, email: [radtox@uni-muenster.de](mailto:radtox@uni-muenster.de)
3. Качество жизни, Dr. med. Gabriele Calaminus, Университетская клиника, Domagkstr. 24, D-48149 Münster, Germany, Телефон: +49-251-83-58060, факс: +49-251-83-57874, Email: [padleben@uni-muenster.de](mailto:padleben@uni-muenster.de)



## 23. ПРИЛОЖЕНИЯ

**I.1. Классификация TNM** [см. протокол от 2009, приложения]

**I.2. Классификация клинических групп IRS** [см. протокол от 2009, приложения]

**I.3. Определения локализаций** [см. протокол от 2009, приложения]

**I.4. Определение статуса резекции** [см. протокол от 2009 – раздел 18.2]

**I.5. Краткие определения терминов CWS-2007-HR**

**Определения статуса опухоли:**

**Критерии ремиссии (см. 7.1.8):**

Отсутствие остаточной опухоли при визуализации (полная ремиссия)

**или**

если при визуализации в конце комбинированного лечения наблюдается остаточная структура, должны быть удовлетворены следующие критерии:

1. Остаточная структура должна быть меньше первоначального размера опухоли (то есть необходимо сокращение размера опухоли в ходе лечения);
2. В ходе лечения не происходило увеличение объема опухоли (то есть исключение прогрессии опухоли);
3. Радиологи (а при необходимости и эксперты-радиологи) считают природу остаточной структуры неясной (например, рубец? непонятное контрастное усиление?);
4. Остаточная структура не может быть удалена в соответствии с основами хирургического лечения МгТС и принципами CWS, согласно которым местное лечение должно проводиться без значительного риска для пациента.

**Определение статуса опухоли в ходе последующего наблюдения до возникновения первого события:**

- Ремиссия определяется как отсутствие данных о наличии опухоли или ее повторном росте (см. вышеприведенное определение ремиссии в соответствии с CWS-2007-HR);
- Рецидив определяется как наличие каких-либо признаков повторного роста опухоли или возникновения опухоли любой локализации. По определению возникновение вторичной злокачественной опухоли не считается рецидивом.
- Вторичная злокачественная опухоль определяется как гистологически доказанное развитие отдельного злокачественного процесса.

**Определение статуса опухоли после возникновения первого события:**

- Прогрессия определяется как продолженный рост любой рецидивировавшей опухоли или развитие любой другой опухоли иной локализации. Согласно определению, прогрессия не может быть первым событием.
- Частичная ремиссия определяется как любая рецидивировавшая опухоль, которая остается макроскопически более или менее неизменной без развития какой-либо другой опухоли в других участках или прогрессии. Согласно определению, частичная ремиссия не может быть первым событием.

**Определение временных точек:**

**Включение в клиническое испытание (см. раздел 8.1):**

- Рукав А: дата регистрации/рандомизации
- Рукав В (О-TIE): дата регистрации/рандомизации

**Начало терапии (см. раздел 8.1):**

- Рукав А: дата регистрации/рандомизации
- Рукав В (О-TIE): первый день терапии О-TIE (то есть первый день приема препаратов О-TIE)

**Окончании терапии (см. раздел 8.1):**

- Рукав А: неделя 26 (то есть  $7 \times 26 = 182$  дня после даты регистрации/рандомизации)
- Рукав В (О-TIE): последний день терапии по протоколу (то есть последний день приема препаратов О-TIE)

**Сообщения о СНЯ и СНР (см. главу 15):****Определение СНЯ и СНР, о которых необходимо сообщать в бюро CWS по безопасности (см. раздел 15.4):**

Следующие серьезные нежелательные явления исключаются из списка обязательных для информирования о них:

- Серьезные непредвиденные события, которые возникают до начала терапии в ходе клинического испытания;
- Госпитализация по терапевтическим причинам (введение элементов терапии, переливания крови и т.п.);
- Инфекции, связанные с предвиденной миелосупрессией (то есть инфекции  $< 5$  степени по СТCAE)
- Конституциональные синдромы  $< 5$  степени по СТCAE
- Гематологическая токсичность (например, анемия, лейкопения)  $< 5$  степени по СТCAE
- Все прочие виды токсичности  $< 3$  степени по СТCAE
- Смерть, вызванная болезнью.

Все СНЯ, исключенные из списка для обязательного информирования, требуют, однако, фиксации их в качестве проявлений токсичности в формах отчета о истории болезни (Case Report Forms, CRF) или – в случае смерти, вызванной болезнью – в форме CWS для сообщения о событиях (Event Report Form).

**Длительность отчетности о СНЯ и СНР:**

- Рукав А: со дня регистрации/рандомизации до недели 26 и в течение 30 последующих дней (то есть 212 дней после регистрации/рандомизации)
- Рукав В (О-TIE): о СНЯ и СНР сообщают начиная с дня начала терапии (то есть первого дня терапии О-TIE) в продолжение всей терапии согласно протоколу и дополнительно 30 дней после окончания терапии (то есть после заключительного дня приема препаратов О-TIE).

**I.6. Определения регионарных лимфоузлов [см. протокол от 2009, раздел 24.4]****I.7. Определения степени токсичности и нефротоксичности [см. протокол от 2009, приложения]**