

**МНОГОЦЕНТРОВОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**  
**ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С МЯГКОТКАННЫМИ САРКОМАМИ**  
**ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ**  
**ХИМИОТЕРАПИИ И ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИИ**  
**КООПЕРАТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ CWS-2002 P**  
**ПИЛОТНАЯ ФАЗА ОТ 01.01.2003 ДО 31.12.2004**  
**ОБЩЕСТВО ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ (GPOH)**  
**В СОТРУДНИЧЕСТВЕ С ИТАЛЬЯНСКОЙ КООПЕРАТИВНОЙ ГРУППОЙ (ICG)**  
**И ФРАНЦУЗСКИМ МЕЖДУНАРОДНЫМ ОБЩЕСТВОМ ПО ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ**  
**(SIOP)**

**Конфиденциальность**

Нижеследующий протокол был разработан членами Исследовательского комитета CWS (руководитель проф. Й. Тройнер, Ольга-госпиталь, Штутгарт). Его содержание является конфиденциальным и без согласия руководителей проекта не должно ни в устной, ни в письменной форме передаваться лицам, не участвующим в проекте.

**КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ**

Суть протокола:	Открытое многоцентровое кооперативное исследование терапии и оптимизации терапии на основе результатов предшествующих исследований CWS-81, 86, 91 и 96, а также других глобальных исследований (SIOP-MMT, ICG, IRS)
Комиссия по этике:	Предварительное решение Комиссии по этике Университета г. Тюбингена
Показания:	Терапия всех пациентов до 21 года с диагнозом «мягкотканная саркома» в Германии и странах-участниках (Австрия, Польша, Швеция, Швейцария, Венгрия)
Первичная конечная точка:	Бессобытийная и абсолютная выживаемость, сокращение объема опухоли (ответ) после трех блоков химиотерапии, качество последующей жизни
Ожидаемое число пациентов:	Только Германия: 150–200 пациентов (во время пилотной фазы), совместно с другими странами-участниками (SIOP-MMT, ICG, IRS) около 400 пациентов в год
Сроки проведения:	1.1.2003 - 31.12.2004 (пилотная фаза), 1.1.2005 - 31.12.2007 в рамках общеевропейского протокола в сотрудничестве с SIOP и ICG
Критерии включения:	Впервые возникшая мягкотканая саркома, возраст макс. 21 год, промежуток времени между первичной постановкой диагноза и началом терапии не более 8 недель, лечение в центре со специализацией и опытом интенсивной противоопухолевой терапии
Критерии исключения:	Значимая предварительная терапия, значимое предшествовавшее заболевание или вторичная злокачественная опухоль, отсутствие подтверждения при патоморфологической экспертизе
Стратификация:	Согласно гистологии, послеоперационной стадии (IRS), локализации, статусу лимфатических узлов, возрасту пациента и

	размеру опухоли
Статистика:	Оценка основана на анализе среди пациентов, которым было назначено лечение ("intent to treat"). Оцениваются ответ опухоли, бессобытийная и абсолютная выживаемость. Статистический анализ проводится прежде всего в сравнении с историческим контролем и, в международном масштабе, с ассоциированными исследованиями (MMT / ICG), начиная с 2005 – в рамках проспективной рандомизации для пациентов с локализованными опухолями высокого риска.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ</b>	<b>1</b>
<b>СОДЕРЖАНИЕ</b>	<b>2</b>
<b>1. ВСТУПЛЕНИЕ</b>	<b>6</b>
1.1. ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ	6
1.2. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ	7
1.3. НОВОВВЕДЕНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С ПРОТОКОЛОМ CWS-96	7
1.4. ПЛАНИРОВАНИЕ ПО ВРЕМЕНИ	8
1.5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ	8
1.5.1. ИССЛЕДОВАНИЯ CWS С 81 ПО 91	9
1.5.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ CWS-96	9
1.5.2.1. ОТНЕСЕНИЕ К ГРУППАМ РИСКА	9
1.5.2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ В ИССЛЕДОВАНИИ CWS-96	11
1.6. НОВАЯ РИСК-СТРАТИФИКАЦИЯ	11
1.7. ОБЗОР КОНЦЕПЦИИ ТЕРАПИИ РМС-ПОДОБНЫХ ОПУХОЛЕЙ	14
1.8. ОБЗОР КОНЦЕПЦИИ ТЕРАПИИ НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ ОПУХОЛЕЙ	14
1.9. ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ	14
1.10. ПОСТАНОВКА ВОПРОСОВ	15
<b>2. ДИАГНОСТИКА</b>	<b>15</b>
2.1. ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ	15
2.2. НАЧАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	16
2.2.1. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ	16
2.2.2. СТАДИРОВАНИЕ	17
2.2.2.1. ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	17
2.2.2.2. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	18
2.3. ДИАГНОСТИКА В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ	18
2.4. ЗАВЕРШЕНИЕ ТЕРАПИИ	18
2.5. ПО ОКОНЧАНИИ ЛЕЧЕНИЯ	19
<b>3. ПАТОМОРФОЛОГИЯ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ</b>	<b>19</b>
3.1. CWS-ГРУППА ОПУХОЛЕЙ: РАБДОМИОСАРКОМЫ (РМС)	21
3.1.1. РАБДОМИОСАРКОМЫ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ	22
3.1.1.1. БОТРИОИДНЫЙ ТИП ЭМБРИОНАЛЬНОЙ РАБДОМИОСАРКОМЫ	22
3.1.1.2. ВЕРЕТЕНОКЛЕТОЧНЫЙ ТИП ЭМБРИОНАЛЬНОЙ РАБДОМИОСАРКОМЫ	22
3.1.2. РАБДОМИОСАРКОМА С ПРОМЕЖУТОЧНЫМ ПРОГНОЗОМ	22
3.1.2.1. «КЛАССИЧЕСКАЯ» ЭМБРИОНАЛЬНАЯ РАБДОМИОСАРКОМА	22
3.1.3. РАБДОМИОСАРКОМЫ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ	23
3.1.3.1. АЛЬВЕОЛЯРНАЯ РАБДОМИОСАРКОМА, ВКЛЮЧАЯ ТАК НАЗЫВАЕМЫЙ «СОЛИДНЫЙ» ВАРИАНТ	23
3.2. CWS-ГРУППА ОПУХОЛЕЙ: «РМС-ПОДОБНЫЕ» ОПУХОЛИ	24
3.2.1. ГРУППА ОПУХОЛЕЙ ЮИНГА, ВНЕКОСТНЫЕ	24
3.2.1.1. КЛАССИЧЕСКАЯ САРКОМА ЮИНГА	25
3.2.1.2. АТИПИЧНАЯ САРКОМА ЮИНГА	25
3.2.1.3. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ	25
3.2.2. СИНОВИАЛЬНАЯ САРКОМА	25
3.2.3. НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ САРКОМА	26
3.2.4. САРКОМА БЕЗ ДАЛЬНЕЙШЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ (NOS, NOT OTHERWISE SPECIFIED)	26

3.3. CWS-ГРУППА ОПУХОЛЕЙ: «НЕ-РМС-ПОДОБНЫЕ» ОПУХОЛИ.....	26
3.3.1. АЛЬВЕОЛЯРНАЯ МЯГКОТКАННАЯ САРКОМА (АМ <sub>2</sub> ТС).....	27
3.3.2. СВЕТЛОКЛЕТОЧНАЯ САРКОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ (СКС) (ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЛАНОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ).....	27
3.3.3. ВНЕКОСТНЫЕ ХОНДРОСАРКОМЫ (ВХС).....	27
3.3.3.1. МИКСОИДНАЯ ХОНДРОСАРКОМА (МиксХС).....	27
3.3.3.2. МЕЗЕНХИМАЛЬНАЯ ХОНДРОСАРКОМА (МезХС).....	27
3.3.4. ФИБРОСАРКОМА (ФС).....	27
3.3.4.1. ВРОЖДЕННАЯ ФИБРОСАРКОМА (вФС).....	28
3.3.5. ВЫБУХАЮЩАЯ ДЕРМАТОФИБРОСАРКОМА (ВДФС).....	28
3.3.6. ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКАЯ МЕЛКО-КРУГЛОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ (ДМКО).....	28
3.3.7. ЭПИТЕЛИОИДНАЯ САРКОМА (ЭС).....	28
3.3.8. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МИОФИБРОБЛАСТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ (ВМФО).....	29
3.3.8.1. ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ МИОФИБРОБЛАСТИЧЕСКАЯ САРКОМА (ВМФС).....	29
3.3.9. ЛЕЙОМИОСАРКОМА (ЛМС).....	29
3.3.10. ЛИПОСАРКОМА (ЛПС).....	29
3.3.11. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ФИБРОЗНАЯ ГИСТИОЦИТОМА (ЗФГ).....	30
3.3.11.1. АНГИОМАТОИДНАЯ ФИБРОЗНАЯ ГИСТИОЦИТОМА (АФГ).....	30
3.3.12. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЗЕНХИМОМА (ЗММ).....	30
3.3.13. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ РАБДОИДНАЯ ОПУХОЛЬ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (ЭКСТРАРЕНАЛЬНАЯ) (ЗРО).....	31
3.3.14. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ ОБОЛОЧЕК ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ (ЗООПН) (СИНОНИМЫ: ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ШВАННОМА, НЕЙРОФИБРОСАРКОМА (НФС)).....	31
3.3.15. МЕЛАНОТИЧЕСКАЯ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (RETINAL ANLAGE) (RAT).....	31
3.3.16. СОСУДИСТЫЕ ОПУХОЛИ.....	32
3.3.16.1. ГЕМАНГИОЭНДОТЕЛИОМА (ГЭ).....	32
3.3.16.2. ГЕМАНГИОПЕРИЦИТОМА (ГП).....	32
3.3.16.3. АНГИОСАРКОМА (АС).....	32
3.4. КЛАССИФИКАЦИЯ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ ПО СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ.....	33
<b>4. РИСК-СТРАТИФИКАЦИЯ.....</b>	<b>33</b>
4.1. ЛОКАЛИЗОВАННАЯ РМС, ВНЕКОСТНАЯ СЮ/ппНЭО, СинСар И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ САРКОМА.....	33
4.2. ЛОКАЛИЗОВАННАЯ НЕ-РМС.....	34
<b>5. ТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ РМС, ВНЕКОСТНОЙ СЮ/ппНЭО, СИНСАР И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ САРКОМЕ.....</b>	<b>35</b>
5.1. ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ РМС-ПОДОБНЫХ ОПУХОЛЯХ.....	35
5.1.1. ГРУППА НИЗКОГО РИСКА.....	36
5.1.2. ГРУППА СТАНДАРТНОГО РИСКА.....	36
5.1.3. ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА.....	38
5.1.3.2. ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ.....	41
5.2. ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ.....	42
<b>6. ТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ «НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ» САРКОМАХ.....</b>	<b>42</b>
6.1. ВВЕДЕНИЕ.....	42
6.2. ГРУППА НИЗКОГО РИСКА.....	44
6.3. ГРУППА СТАНДАРТНОГО РИСКА.....	44
6.4. ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА.....	44
6.5. ОБЗОР ТЕРАПИИ НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ ОПУХОЛЕЙ.....	44
6.6. ТЕРАПИЯ НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ САРКОМ В ГРУППЕ ВЫСОКОГО РИСКА.....	44
6.7. ОПЕРАЦИЯ.....	47
6.8. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ.....	47
<b>7. ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОТСУТСТВИЕМ ОТВЕТА (NON-RESPONDER) / ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ.....</b>	<b>47</b>
<b>8. ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВЕ.....</b>	<b>49</b>
<b>9. ТЕРАПИЯ ПРИ ПЕРВИЧНО-МЕТАСТАТИЧЕСКИХ МГТС.....</b>	<b>49</b>
<b>10. ХИРУРГИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ.....</b>	<b>49</b>
10.1. ПЕРВИЧНАЯ ОПЕРАЦИЯ.....	49
10.1.1. РЕЗЕКЦИЯ R0.....	50

10.1.2. ПОВТОРНАЯ РЕЗЕКЦИЯ В СЛУЧАЕ НЕОБЕСПЕЧЕНИЯ R0 ПРИ ПЕРВИЧНОЙ РЕЗЕКЦИИ	50
10.1.3. ИНВАЛИДИЗИРУЮЩАЯ ОПЕРАЦИЯ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ РЕЗЕКЦИИ	51
10.1.4. СТРАХОВОЧНЫЙ ОТСТУП	51
10.1.5. ОПЕРАЦИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ	51
10.1.6. БИОПСИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ	52
10.2. ПЛАНОВАЯ ПОВТОРНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕВИЗИЯ (ОПЕРАЦИЯ SECOND-LOOK)	52
10.2.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ	52
10.2.2. ПЛАНОВАЯ ПОВТОРНАЯ (SECOND-LOOK) БИОПСИЯ	52
10.2.3. ПЛАНОВАЯ ПОВТОРНАЯ (SECOND-LOOK) РЕЗЕКЦИЯ	52
<b>11. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ</b>	<b>53</b>
11.1. ВВЕДЕНИЕ	53
11.2. ПОКАЗАНИЯ К ОБЛУЧЕНИЮ	53
11.2.1. ОБЩИЕ ПОКАЗАНИЯ	53
11.2.2. ОБЛУЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ	55
11.2.3. ОБЛУЧЕНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ПОРАЖЕНИИ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ	55
11.3. СТРАТЕГИЯ ОБЛУЧЕНИЯ И ВОЗРАСТ	55
11.4. СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ: ОБЩАЯ КОНЦЕПЦИЯ	56
11.4.1. ПЕРВИЧНАЯ ОПУХОЛЬ	56
11.4.2. РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ	56
11.5. ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ И ПРЕРЫВАНИЕ СЕРИИ ОБЛУЧЕНИЯ (SPLIT)	56
11.5.1. ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ	56
11.5.2. ПРЕРЫВАНИЕ СЕРИИ ОБЛУЧЕНИЯ (SPLIT)	57
11.6. ДОЗЫ	57
11.6.1. ПЕРЕНОСИМЫЕ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ	57
11.7. МОДИФИКАЦИИ	58
11.7.1. ОБЪЕМЫ МИШЕНЕЙ	58
11.7.2. СУММАРНАЯ ДОЗА	58
11.7.3. РАЗОВАЯ ДОЗА	58
11.8. ЦЕНТРАЛИЗОВАННАЯ КООРДИНАЦИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	58
11.9. ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	59
11.9.1. ПРЕДПОСЫЛКИ	59
11.9.2. КОНЦЕПЦИЯ УЧЕТА РАДИОГЕННЫХ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ	59
<b>12. МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕКОТОРЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЯХ</b>	<b>59</b>
12.1. ОРБИТА	60
12.1.1. ОПИСАНИЕ	60
12.1.2. ОПЕРАЦИЯ	60
12.1.2.1. ПЕРВИЧНАЯ ОПЕРАЦИЯ	60
12.1.2.2. ВТОРИЧНАЯ БИОПСИЯ	60
12.1.2.3. ВТОРИЧНАЯ РЕЗЕКЦИЯ	60
12.1.3. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	60
12.2. ГОЛОВА/ШЕЯ, ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЕ МЕСТОПОЛОЖЕНИЕ	61
12.2.1. ОПИСАНИЕ	61
12.2.2. ОПЕРАЦИЯ	61
12.2.2.1. ПЕРВИЧНАЯ ОПЕРАЦИЯ	61
12.2.2.2. ВТОРИЧНАЯ БИОПСИЯ	62
12.2.2.3. ВТОРИЧНАЯ РЕЗЕКЦИЯ	62
12.2.3. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	62
12.2.3.1. ПРИ ОТРИЦАТЕЛЬНОМ РЕЗУЛЬТАТЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИКВОРА НА ЦИТОЛОГИЮ	62
12.2.3.2. ПРИ ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ РЕЗУЛЬТАТЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИКВОРА НА ЦИТОЛОГИЮ	63
12.3. ГОЛОВА/ШЕЯ, НЕ-ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЕ РАСПОЛОЖЕНИЕ	63
12.3.1. ОПИСАНИЕ	63
12.3.2. ОПЕРАЦИЯ	64
12.3.2.1. ПЕРВИЧНАЯ ОПЕРАЦИЯ	64
12.3.2.2. ВТОРИЧНАЯ БИОПСИЯ	64
12.3.2.3. ВТОРИЧНАЯ РЕЗЕКЦИЯ	64
12.3.3. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	64
12.4. МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА, МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ ИЛИ ПРОСТАТА	64
12.4.1. ОПИСАНИЕ	64
12.4.2. ОПЕРАЦИЯ	65
12.4.2.1. ПЕРВИЧНАЯ ОПЕРАЦИЯ	65

12.4.2.2. ВТОРИЧНАЯ БИОПСИЯ.....	65
12.4.3. ВТОРИЧНАЯ РЕЗЕКЦИЯ.....	65
12.4.4. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ.....	66
12.5. МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА, НЕ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ / ПРОСТАТА.....	67
12.5.1. ОПИСАНИЕ.....	67
12.5.2. ОПЕРАЦИЯ.....	67
12.5.2.1. ПАРАТЕСТИКУЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ.....	67
12.5.2.2. РАБДОМИОСАРКОМА ВЛАГАЛИЩА.....	67
12.5.2.3. РАБДОМИОСАРКОМА МАТКИ.....	68
12.5.3. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ.....	68
12.5.3.1. ПАРАТЕСТИКУЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ.....	68
12.5.3.2. ВЛАГАЛИЩЕ И МАТКА.....	69
12.6. КОНЕЧНОСТИ.....	69
12.6.1. ОПИСАНИЕ.....	69
12.6.2. ОПЕРАЦИЯ.....	69
12.6.2.1. ПЕРВИЧНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО.....	69
12.6.2.1.1. Планирование операции.....	69
12.6.2.1.2. Тактика операции.....	70
12.6.2.1.3. Хирургическое вмешательство в местах расположения лимфатических узлов.....	70
12.6.2.2. ВТОРИЧНАЯ РЕЗЕКЦИЯ (SR).....	70
12.6.2.3. ОСОБЕННОСТИ ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЛОКАЛИЗАЦИЯХ.....	71
12.6.3. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ.....	72
12.7. ПРОЧИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ.....	73
12.7.1. ОПИСАНИЕ.....	73
12.7.2. ОПЕРАЦИЯ.....	73
12.7.2.1. ГРУДНАЯ КЛЕТКА.....	73
12.7.2.2. ГРУДНАЯ СТЕНКА.....	74
12.7.2.3. ДИАФРАГМА.....	74
12.7.2.4. СРЕДОСТЕНИЕ.....	74
12.7.2.5. ЛЕГКИЕ.....	75
12.7.2.6. ПИЩЕВОД.....	75
12.7.2.7. ТУЛОВИЩЕ.....	75
12.7.2.8. ЗАБРЮШИННОЕ И ВНУТРИБРЮШИННОЕ ПРОСТРАНСТВО.....	75
12.7.2.9. МАЛЫЙ ТАЗ.....	77
12.7.3. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ.....	77
12.7.3.1. ГРУДНАЯ КЛЕТКА.....	77
12.7.3.2. ТУЛОВИЩЕ.....	77
12.7.3.3. БРЮШНАЯ ПОЛОСТЬ.....	78
12.7.3.4. ЗАБРЮШИННОЕ ПРОСТРАНСТВО.....	78
<b>13. ВАЖНЫЕ УКАЗАНИЯ ПО ПОВОДУ ХИМИОТЕРАПИИ.....</b>	<b>78</b>
13.1. МОДИФИКАЦИЯ ДОЗИРОВОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА.....	78
13.2. УПРАВЛЕНИЕ ПРОВЕДЕНИЕМ ХИМИОТЕРАПИИ.....	79
13.2.1. ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ НАЧАЛА БЛОКА ТЕРАПИИ.....	79
13.2.2. ХИМИОТЕРАПИЯ И ОПЕРАЦИЯ.....	79
13.2.3. ХИМИОТЕРАПИЯ И ОБЛУЧЕНИЕ.....	79
13.2.4. МОДИФИКАЦИЯ ДОЗИРОВОК ПРИ ДИСФУНКЦИИ ОРГАНОВ.....	80
13.2.4.1. НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК, НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ КРЕАТИНИНА (КЛИРЕНС).....	80
13.2.4.2. ЦНС-ТОКСИЧНОСТЬ.....	80
13.2.4.3. НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ, НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ПОВЫШЕНИЕ ТРАНСАМИНАЗ.....	80
13.2.4.4. НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ СЕРДЦА, КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ.....	80
13.3. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ.....	81
13.3.1. ВИНКРИСТИН (VCR).....	81
13.3.2. АКТИНОМИЦИН D (AMD).....	81
13.3.3. ИФОСФАМИД (IFO).....	82
13.3.4. АДРИАМИЦИН (ADR).....	83
13.3.5. ЦИКЛОФОСФАМИД (СУС).....	84
13.3.6. ВИНБЛАСТИН (VBL).....	84
13.3.7. ТОПОТЕКАН (ТОРО).....	85
13.3.8. КАРБОПЛАТИН (CARBO).....	85
13.3.9. VP-16.....	86
<b>14. СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ.....</b>	<b>87</b>
14.1.1. ЭКСТРЕННЫЕ СИТУАЦИИ.....	87
14.1.1.1. ОСТРЫЙ СИНДРОМ РАСПАДА КЛЕТОК.....	87

14.1.1.2. ЭКСТРАВАЗАЦИЯ АНТРАЦИКЛИНОВ ИЛИ АЛКАЛОИДОВ VINCA.....	88
14.1.2. ПРИМЕНЕНИЕ Г-КСФ.....	88
14.1.3. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ.....	88
14.1.3.1. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ.....	88
14.1.3.2. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИИ PNEUMOCYSTIS CARINII (PCP).....	89
14.1.3.3. ПРОФИЛАКТИКА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ.....	89
14.1.4. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ В ГРУППЕ ВЫСОКОГО РИСКА.....	90
14.1.4.1. УХОД ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА И ЗУБАМИ.....	90
14.1.4.2. ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ.....	90
14.1.5. МЕРЫ ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ ИНФЕКЦИЙ.....	91
14.1.5.1. МУКОЗИТ.....	91
14.1.5.2. НЕЙТРОПЕНИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА.....	91
14.1.5.3. СИСТЕМНАЯ (ИНВАЗИВНАЯ) ГРИБКОВАЯ ИНФЕКЦИЯ.....	92
14.1.5.4. ВЕТРЯНАЯ ОСПА И HERPES ZOSTER.....	92
14.1.5.5. ТЯЖЕЛАЯ СИСТЕМНАЯ ЦМВ-ИНФЕКЦИЯ (ЦМВ-ПНЕВМОНИТ).....	92
14.1.5.6. ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ.....	92
<b>15. БИОЛОГИЯ МГТС.....</b>	<b>92</b>
15.1. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА.....	92
15.2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОДГОТОВКА МАТЕРИАЛА.....	94
<b>16. СТАТИСТИКА.....</b>	<b>96</b>
16.1. ОТБОР И ИСКЛЮЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ.....	96
16.2. ЦЕЛЕВЫЕ КРИТЕРИИ.....	97
16.3. КРИТЕРИИ ПРЕКРАЩЕНИЯ.....	98
16.4. ЧИСЛЕННЫЕ ОЦЕНКИ.....	98
<b>17. ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>98</b>
17.1. ДОПОЛНЕНИЕ: НЕОПЕРАБЕЛЬНЫЙ ФИБРОМАТОЗ.....	98
17.1.1. ГИСТОЛОГИЯ.....	98
17.1.1.1. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ФИБРОЗНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ.....	98
17.1.1.2. ВАЖНЕЙШИЕ ФИБРОМАТОЗЫ (FBM).....	99
17.1.2. ТЕРАПИЯ.....	99
17.1.2.1. ПЕРВОНАЧАЛЬНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО.....	99
17.1.2.2. РЕШЕНИЕ О ТЕРАПИИ ПРИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ФИБРОМАТОЗАХ.....	100
17.1.2.3. ХИМИОТЕРАПИЯ.....	100
17.1.2.4. ТЕРАПИЯ ТАМОКСИФЕНОМ.....	102
17.1.2.5. ПРИ ОТСУТСТВИИ ДАЛЬНЕЙШЕГО РЕГРЕССА ОПУХОЛИ.....	102
17.2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	102
17.2.1. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ГРУППЫ.....	102
17.2.2. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ СТАДИЯ (СТАДИИ pT И IRS).....	103
17.2.3. РЕЗЕКЦИЯ R0.....	104
17.2.3.1. СТРАХОВОЧНЫЙ ОТСТУП.....	104
17.2.4. РАДИКАЛЬНОСТЬ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛИ.....	105
17.2.5. TNM-СТАТУС.....	105
17.2.6. ГРУППЫ ЛОКАЛИЗАЦИЙ.....	105
17.2.7. ОТВЕТ НА ХИМИОТЕРАПИЮ.....	106
17.2.8. ТОКСИЧНОСТЬ ТЕРАПИИ.....	106

## 1. ВСТУПЛЕНИЕ

### 1.1. ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ

Указания по поводу терапии, описанные в данном исследовательском протоколе, в нижеприведенной форме и комбинации не являются рекомендациями по общепризнанной методике лечения, а представляют собой директивы для исследования по оптимизации терапии. Поэтому с этической и юридической точки зрения недопустимо лечить пациентов согласно данному протоколу в клиниках, которые не являются участниками исследования и тем самым не выполняют требования к документации и особенно к обратной связи с руководством исследования. Пациентам и/или их опекунам необходимо дать соответствующие разъяснения.

Протокол разрабатывался с большой тщательностью. Тем не менее полностью исключить ошибки невозможно. Поэтому мы здесь особенно подчеркиваем, что за терапию отвечает лечащий врач. Руководители исследования не несут юридической ответственности за возможные последствия, которые могут возникнуть в результате выполнения рекомендаций данного протокола. Из отсутствия упоминания защищенных торговых наименований (товарных знаков) не следует, что речь идет о свободно используемых торговых наименованиях.

## **1.2. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ**

Предполагается, что этот переходный протокол будет использоваться в лечении мягкотканых сарком у детей и подростков в Федеративной республике Германии до внедрения общеевропейской концепции терапии, где исследование CWS-2002P в сотрудничестве с итальянской исследовательской группой (ICG) и западно-европейской исследовательской группой (SIOP) будет частью общеевропейского исследования. Этот протокол необходим для синхронизации сроком в этой связи. В упомянутом общеевропейском протоколе предусмотрено две рандомизации для группы пациентов высокого риска с локализованной РМС. Это касается, во-первых, инициальной химиотерапии, во-вторых, вопроса о поддерживающей терапии.

В данном переходном протоколе, однако, рандомизация не используется. На протяжении следующих 12 месяцев должен быть разработан окончательный общеевропейский протокол с продолжением регистрации, оценки и экспертного анализа патоморфологии, лучевой терапии и химиотерапии в национальных исследовательских центрах. Данные, полученные в течение этого переходного периода, будут включены в общеевропейское исследование.

Как описанное здесь, так и будущая общеевропейская концепция по сути базируются на предшествующих исследованиях CWS-81, CWS-86 и CWS-91, а главным образом на результатах исследования CWS-96. Они выработаны в ходе интенсивного анализа и обсуждений как с членами Исследовательского комитета, так и с членами известных европейских исследовательских комиссий.

## **1.3. НОВОВВЕДЕНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С ПРОТОКОЛОМ CWS-96**

- a) Использование новой риск-стратификации для локализованных РМС-подобных опухолей, основанной на данных исследования CWS-96 и предварительных данных исследований SIOP. Стратификация оптимизирована за счет учета двух дополнительных факторов риска: возраста пациента и размера опухоли. Эта новая риск-стратификация предусматривает перевод части пациентов (с благоприятной гистологией, стадией IRS II или III, неблагоприятной локализацией, статусом N0, благоприятным размером опухоли и благоприятным возрастом пациента) из группы высокого риска в группу стандартного риска.
- b) Небольшая подгруппа пациентов из бывшей группы высокого риска с очень неблагоприятным прогнозом (N1, неблагоприятная гистология) отныне получает лечение согласно протоколу для метастатических мягкотканых сарком.
- c) Проведение поддерживающей терапии для новоопределенной группы высокого риска при локализованных РМС-подобных опухолях после достижения ремиссии. Эта терапия, проводимая после 25-недельной фазы стандартной интенсивной химиотерапии, должна снизить риск рецидива у пациентов высокого риска за счет предполагаемого антиангиогенного эффекта.
- d) Впервые предусмотрена детальная риск-стратификация также и для не-РМС-подобных мягкотканых сарком (лейомиосаркома, альвеолярная мягкотканная саркома, липосаркома и т.п.).

## 1.4. ПЛАНИРОВАНИЕ ПО ВРЕМЕНИ

Начиная с января 2003 все дети и подростки с локализованными мягкотканными саркомами должны получать лечение согласно данному переходному протоколу, пока эта концепция, включая вопросы рандомизации, не будет включена в общеевропейский протокол.

## 1.5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ранее проведенных исследованиях CWS (81, 86, 91 и 96) терапия РМС-подобных опухолей была направлена на разработку оптимального риск-адаптированного лечения без инвалидизирующих вмешательств. В ходе двадцатилетней практики лечения мягкотканых сарком у детей и подростков при стандартизированных условиях в рамках национальных терапевтических исследований к настоящему времени накоплены данные о более чем 2800 пациентах с достаточно долгими временами последующего наблюдения, и соответственно были выделены большие подгруппы пациентов:

- a) В ходе исследований удалось повысить шансы на выживание у пациентов с локализованными мягкотканными саркомами.
- b) Риск-стратификация для локализованных РМС-подобных опухолей детализировалась от исследования к исследованию, а тем самым происходила адаптация соответственно индивидуальному риску для пациента при постановке диагноза и ходу болезни (см. Схему 1).
- c) Применение химиотерапии и лучевой терапии было редуцировано, как и время терапии. Это привело к более низкой нагрузке на пациентов с меньшими последствиями терапии и тем самым к повышению эффективности затрат без роста риска рецидива (см. Схему 2).
- d) Благодаря работе экспертных центров по патоморфологии, лучевой терапии, хирургии и химиотерапии удалось в значительной мере добиться гарантий качества, что послужило улучшению результатов лечения.
- e) Благодаря сопутствующим научным исследованиям были получены молекулярно-биологические данные, которые не только послужили для дальнейшего подтверждения гистологического диагноза и биологической классификации, но и предоставили новые знания относительно хромосомных и генетических дефектов при мягкотканых саркомах. Это в будущем может стать основой специфической терапии и текущего контроля.

Схема 1. Факторы первичной риск-стратификации в CWS-исследованиях с 81 по 2002P

	стадия IRS	ответ	локали- зация	N- статус	гисто- логия	T- статус	Возраст пациента	Размер опухоли
CWS 81	+	-	-	-	-	-	-	-
CWS 86	+	+	-	-	-	-	-	-
CWS 91	+	+	+	+	+	-	-	-
CWS/ICG 96	+	+	+	+	+	+	-	-
CWS/ICG 2002	+	+	+	+	+	-	+	+

Схема 2. Кумулятивные дозы при химиотерапии в CWS-исследованиях с 81 по 96



### 1.5.1. ИССЛЕДОВАНИЯ CWS С 81 ПО 91

Бессобытийная и общая выживаемость пациентов с химиочувствительными саркомами (РМС-подобными опухолями) изображена для предшествующих исследований 81, 86, 91 на Схемах 3 и 4.

*Схема 3. Бессобытийная выживаемость пациентов с РМС-подобными опухолями в CWS-исследованиях с 81 по 91*

*Схема 4. Доля общей выживаемости среди пациентов с РМС-подобными опухолями в CWS-исследованиях с 81 по 91*

Основная проблема при лечении РМС-подобных мягкотканых сарком заключается в опасности локального рецидива. В исследованиях CWS 81-91 локальный рецидив наблюдался в 16% случаев для всех групп пациентов, а комбинированный рецидив – у 5% пациентов (см. Схему 5). Анализ результатов исследования CWS-96 показал риск локального рецидива, равный 12.3%, а риск комбинированного рецидива – 2.8%. Распределение локальных рецидивов по различным группам риска показано на Схеме 9. Риск возникновения метастазов в CWS-исследованиях от 81 до 91 был 16%, в исследовании CWS-96 – 6.2%.

Подводя итоги, можно в целом сказать, что около 15–20% опухолей дают локальные рецидивы. Риск метастазирования в зависимости от группы риска составляет 5–16%. Среди неудач терапии 5–10% состоят в прогрессии исходной опухоли, причем с такой прогрессией не удастся справиться имеющимися в наличии методами, включая радикальное (инвалидизирующее) лечение.

*Схема 5. Распределение частоты рецидивов и прогрессии опухоли у пациентов с локализованными МгТС в CWS-исследованиях с 81 по 91*

#### Распределение результатов при неуспехе терапии в CWS-исследованиях локализованных МгТС с CWS 81 по CWS 91

Локальные рецидивы	16%
Комбинированные рецидивы (локальный + мет.)	5%
Метастатические рецидивы	11%
Прогрессия первоначальной опухоли	7%

### 1.5.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ CWS-96

#### 1.5.2.1. ОТНЕСЕНИЕ К ГРУППАМ РИСКА

В исследовании CWS-96 стратификация и терапия проводились по трем группам риска: группы низкого, стандартного и высокого риска.

1. Группа низкого риска включала в себя пациентов с органоограниченными опухолями с благоприятной гистологией и полным удалением (IRS I, pT1). Эта группа пациентов получала только винкристин и актиномицин D в течение 20 недель, то есть не получала ни алкилирующих препаратов, ни антрациклинов, как в предшествующих испытаниях. Для этой группы бессобытийная выживаемость к настоящему времени составила 88%, а общий процент выживаемости 97%. Это приводит нас к выводу, что редукция химиотерапии по сравнению с предшествующими исследованиями не приводит к падению шансов на выживание.

2. Группа стандартного риска в исследовании CWS-96 включала три подгруппы пациентов. В первую входили пациенты с благоприятной гистологией и первичным полным удалением опухоли, но не органоограниченной опухолью (IRS I, pT2). Во вторую входили пациенты с благоприятной гистологией, однако микроскопически неполным первичным удалением опухоли (IRS II). В третью входили пациенты, которым была проведена только биопсия (IRS III), но их можно отнести к пациентам с благоприятной гистологией и благоприятной локализацией (орбита; голова/шея в непараменингеальной области; мочеполовая система, но не в мочевом пузыре/простате). Эти пациенты получали химиотерапию комбинацией ифосфамида, винкристина и актиномицина D. Лечение продолжалось 25 недель и состояло из 9 блоков упомянутой комбинации. По сравнению с предшествующими исследованиями эти пациенты не получали антрациклинов. Бессобытийная выживаемость для этой группы пациентов к настоящему моменту составила 72%, а общий процент выживаемости 95%. Таким образом, об этой группе пациентов можно сказать, что редукция терапии не привела к уменьшению шансов на излечение. Основной проблемой для этой группы пациентов впоследствии были локальные рецидивы, особенно среди тех пациентов, которые не получали лучевую терапию.
3. Группа высокого риска для локализованных мягкотканых сарком включала в себя пациентов с неблагоприятной гистологией (аРМС, внекостная СЮ/пПНЭО, недифференцированная саркома и синовиальная саркома) и всех пациентов с поражением лимфоузлов в момент постановки диагноза. Пациенты с благоприятной гистологией и микроскопической или макроскопической остаточной опухолью после первоначальной резекции попадали в группу высокого риска, только когда опухоль имела неблагоприятную локализацию (голова/шея: параменингеальная область; мочеполовая система: мочевой пузырь/простата, конечности, другие локализации). Пациенты из группы были рандомизированы относительно химиотерапии. Комбинация из 4 химиопрепаратов, вводившаяся в составе блоков «ифосфамид/винкристин/актиномицин D» и «ифосфамид/винкристин/адриамицин», сравнивалась с комбинацией из 6 химиопрепаратов, вводившихся в составе чередующихся блоков «карбоплатин/эпирубицин/винкристин», «ифосфамид/винкристин/актиномицин D» и «ифосфамид/винкристин/этопозид (VP-16)». Полученные к настоящему времени данные не указывают, на различие между двумя группами относительно частоты локальных рецидивов, метастазирования или инициальной прогрессии опухоли. Правда, следует отметить, что время последующего наблюдения пока недостаточно, чтобы сделать значимые заключения. Однако, согласно полученным статистическим результатам, существенных различий не ожидается. Локальные лечебные меры были одинаково определены для обеих групп рандомизации, и распределение относительно применения тех или иных локальных мер в обеих группах было одинаковым. Рандомизация была риск-адаптированной, то есть в ходе ее проведения выбор пациентов был сбалансирован относительно степени риска. К настоящему времени обозначается тенденция к улучшению прогноза для этой группы высокого риска по сравнению с предшествующими исследованиями, однако выносить суждения следует только по прошествии более долгого периода наблюдения. Бессобытийная выживаемость во всей группе высокого риска среди пациентов, наблюдавшихся уже 5 лет, составила 57%, а выживаемость – 67%. Основной проблемой в этой группе являются локальные рецидивы: среди пациентов, у которых наблюдались события, у двух третей были локальные рецидивы или прогрессия первоначальной опухоли. Одну треть событий составило появление метастазов в ходе терапии или после нее. Подчеркнем, что большинство локальных рецидивов и метастазов

возникает в течение первого года после окончания терапии. Подробное распределение случаев неуспеха лечения приведено на Схеме 9.

#### **1.5.2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ В ИССЛЕДОВАНИИ CWS-96**

Для обоснования исследовательской концепции CWS-2002P особое значение имеют предшествующие результаты исследования CWS-96, и здесь необходимо их подробно изложить и разъяснить. На Схеме 6 можно видеть числа пациентов, а также трехлетнюю бессобытийную и общую выживаемость при локализованных РМС-подобных саркомах. Учтены как пациенты из Германии, так и из других стран (Австрия, Польша, Швеция), сотрудничающих с CWS-исследованием и связывающихся с исследовательским бюро CWS. Кроме того, учтены и пациенты из итальянского исследования, где было собственное исследовательское бюро, однако обеспечивалось следование терапевтическому протоколу и концепции лечения, аналогичной протоколу CWS-96.

*Схема 6. Бессобытийная выживаемость, выживаемость и количества пациентов с локализованными РМС-подобными опухолями в исследованиях CWS-96 и ICG-96 (BCV – бессобытийная выживаемость, ОВ – общая выживаемость)*

Группа риска	Число пациентов	Трехлетняя БСВ	Трехлетняя ОВ
Низкого	56	88 %	97 %
Стандартного	112	77 %	95 %
Высокого	603	62 %	78 %

На Схемах 7 и 8 изображены результаты исследования CWS-96 для локализованных РМС-подобных мягкотканых сарком после достижения ремиссии. На Схеме 9 показан характер рецидивов с распределением по группам риска.

*Схема 7. Бессобытийная выживаемость по группам риска у пациентов с РМС-подобными опухолями в исследованиях CWS-96 и ICG-96*

*Схема 8. Выживаемость по группам риска у пациентов с РМС-подобными опухолями в исследованиях CWS-96 и ICG-96*

*Схема 9. Характер рецидивов по группам риска у пациентов с РМС-подобными опухолями*

	Всего пациентов	Локальные рецидивы	Комбинированные рецидивы	Метастатические рецидивы
Низкий риск	41	1 (2,4%)	1 (2,4%)	2 (4,9%)
Стандартный риск	80	11 (13,8%)	2 (2,5%)	0 (0%)
Высокий риск	383	50 (13,1%)	11 (2,9%)	15 (3,9%)
Всего	504	62 (12,3%)	14 (2,8%)	17 (3,4%)

### **1.6. НОВАЯ РИСК-СТРАТИФИКАЦИЯ**

Подробные анализы риск-стратификации показали, что, наряду с первоначальной резекцией опухоли (стадия IRS), ключевую роль для прогноза играют гистология, локализация, статус лимфоузлов, а также впервые учтенные в данном протоколе возраст пациента и размер опухоли. Как для группы стандартного риска, так и для группы высокого риска при локализованных РМС-подобных мягкотканых саркомах возраст пациента и размер опухоли были выделены в качестве прогностических факторов при

однопараметрическом и многопараметрическом анализе (Схема 10). Так как группа высокого риска определена через локализацию опухоли и стадию IRS, эти характеристики не отражены как значимые на нижеприведенной схеме многопараметрического анализа.

*Схема 10. Многопараметрический анализ факторов риска в группе высокого риска CWS-96 при РМС-подобных опухолях*

Многопараметрический анализ в ICG/CWS-96	
Группа высокого риска	
Анализируемые факторы	Значимые факторы
- Стадия (I/II/III)	- Размер опухоли ( $p < 0,0001$ )
- Размер ( $\leq 5$ см / $> 5$ см)	- Возраст пациента ( $p < 0,003$ )
- Гистология (эРМС/аРМС/ВСЮ/пПНЭО/СинСар)	- Гистология ( $p < 0,015$ )
- Возраст (1-10 лет / $> 10$ лет)	- Статус лимфоузлов ( $p < 0,02$ )
- Статус лимфоузлов (N0/NX/N1)	
- Локализация (благопр/неблагопр)*	

\* Благоприятные локализации: орбита, голова/шея (непараменингеальные), мочеполовая система (не мочевого пузыря/простата). Неблагоприятные локализации: голова/шея (параменингеальные), мочеполовая система (мочевого пузыря/простата), конечности, другие.

На основе результатов этого анализа в группе высокого риска CWS-96 можно выделить две подгруппы пациентов, которые существенно отличаются от других пациентов высокого риска с точки зрения прогноза. Во-первых, это пациенты с благоприятной гистологией (эРМС) и неблагоприятной локализацией, стадией IRS II и III, без признаков поражения лимфоузлов, в возрасте младше 10 лет и с размером опухоли меньше 5 см. Бессобытийная и общая выживаемость в этой группе соответствуют группе стандартного риска. Отнесение к стандартной группе риска и, соответственно, исключение антрациклинов представляются для этой подгруппы приемлемыми и необходимыми. Во-вторых, можно выделить небольшую подгруппу пациентов с неблагоприятной гистологией (см. ниже об аРМС) и инициальным поражением лимфоузлов, которая характеризуется очень неблагоприятным прогнозом, аналогичным результатам для первично-метастатических мягкотканых сарком. На этом основании в будущем эта подгруппа группы высокого риска должна получать лечение согласно протоколу для первично-метастатических мягкотканых сарком (см. Схемы 11 и 12, ср. со Схемами 7 и 8).

*Схема 11. Бессобытийная выживаемость в группе высокого риска CWS-96*

*Схема 12. Общая выживаемость в группе высокого риска CWS-96*

Новая риск-стратификация, которая должна быть реализована в общеевропейском исследовании, получена в основном на основе анализа результатов исследования CWS-96. Она состоит в дальнейшем уточнении риск-адаптации с целью дальнейшей редукции терапии для части бывшей группы высокого риска, а также улучшения локального и системного контроля над опухолью для оставшейся новоопределенной группы высокого риска при локализованных РМС-подобных опухолях.

Эта риск-стратификация группы высокого риска по вышеупомянутым прогностическим группам воспроизводит то же определение критериев включения, что и в исследовании SIOP-MMT, а также в американском исследовании IRS. Таким образом обеспечивается высокая надежность этого нового разбиения пациентов с локализованными РМС-подобными опухолями по группам риска.

На основе вышеупомянутого многопараметрического анализа Исследовательский комитет после подробного обсуждения с партнерами из итальянской (ICG) и западноевропейской (SIOP) исследовательских групп постановила, что риск-стратификация в будущем должна учитывать возраст пациента и размер опухоли, что отражено на Схеме 19 и стр. 33.

Меры, которые должны привести к совершенствованию лечения у остающейся новоопределенной группы высокого риска при локализованных РМС-подобных сарcomaх, состоят, во-первых, в инициальной антрациклиновой интенсификации химиотерапии, во-вторых, в проведении поддерживающей терапии после интенсивной химиотерапии.

Пациенты из группы высокого риска должны в первых блоках химиотерапии получать адриамицин в комбинации с ифосфамидом, актиномицином D и винкристином. В общеевропейском исследовании с использованием рандомизации должен быть получен ответ на вопрос, можно ли таким образом повысить процент выхода в ремиссию и улучшить долгосрочный прогноз. К настоящему времени Исследовательский комитет CWS решил ввести антрациклиновую интенсификацию начальной терапии в ходе первых шести блоков. Эти шесть блоков терапии составляют два цикла, каждый из которых включает три химиотерапевтических блока: 1-й блок из ифосфамида, винкристина и адриамицина, 2-й блок из ифосфамида, актиномицина D и винкристина, 3-й блок из ифосфамида, винкристина и адриамицина. Последние три блока химиопрокола для группы высокого риска состояли из ифосфамида, винкристина и адриамицина. Эта терапия, измененная по сравнению с использовавшейся в исследовании CWS-96, была обозначена VAIA III. В рамках общеевропейского исследования предусмотрено использование комбинации четырех препаратов (ифосфамида, винкристина, адриамицина, актиномицина D) в первых четырех блоках и рандомизация для сравнения этой терапии с терапией без антрациклинов. Этот подход сейчас испытывается в исследовании фазы II.

Второй подход к улучшению локального и системного контроля за опухолью состоит в проведении испытаний поддерживающей терапии (E-CYC/VBL) после 25 недель интенсивной химиотерапии. Поддерживающая терапия состоит в малотоксичной, низкодозной, амбулаторно проводимой химиотерапии. При этом пациент получает низкодозированный эндоксан для перорального приема и еженедельные введения винбластина. Обоснование такой терапии базируется, во-первых, на экспериментальных исследованиях антиангиогенеза, на основе которых было рекомендовано клиническое испытание эндоксана и винбластина или винорельбина ([78], [81]). Во-вторых, оно базируется на положительном опыте исследования HD-CWS-96 для первично-метастатических мягкотканых сарком; группа, получавшая поддерживающую терапию, состоявшую из трофосфамида, идарубицина и этопозида, имела преимущества по сравнению с группой, получавшей химиотерапию в интенсифицированном режиме. Еще один аспект проведения поддерживающей терапии – временное «сдерживание» рецидивов. Анализ рецидивов для группы высокого риска в исследовании CWS-96 показал, что 3/4 событий (локальные рецидивы и/или метастазирование) происходят в течение первого года после окончания терапии (см. Схему 13).

*Схема 13. Время наступления событий по окончании терапии в группе высокого риска при локализованных РМС-подобных опухолях в исследовании CWS-96*

Момент времени	<6 месяцев	>6 и <12 месяцев	>12 месяцев	
События	26 (34%)	24 (24%)	25 (33%)	n = 75
Локальные рецидивы	16 (34%)	14 (30%)	17 (36%)	n = 47
Комбинированные рецидивы	3 (27%)	6 (55%)	2 (18%)	n = 11
Метастазирование	34%	40%	26%	n = 12

Вопрос о прогностической значимости этой поддерживающей терапии должен быть также рассмотрен в ходе рандомизированных исследований европейского масштаба. В настоящем переходном протоколе пришлось отказаться от рандомизации и провести поддерживающую терапию эндоксаном и винбластином в течение 6 месяцев, так как имеющиеся количества пациентов не позволяют провести рандомизацию. Однако возможен исторический контроль путем сравнения с результатами исследования CWS-96.

## **1.7. ОБЗОР КОНЦЕПЦИИ ТЕРАПИИ РМС-ПОДОБНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

*Схема 14. Концепция терапии РМС-подобных опухолей в исследовании CWS-2002P*

## **1.8. ОБЗОР КОНЦЕПЦИИ ТЕРАПИИ НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

В исследованиях CWS 81, 86, 91 и 96 в Исследовательском центре было зарегистрировано 582 пациента с так называемыми не-РМС-подобными опухолями, то есть с опухолями, нечувствительными к терапии или с сомнительной чувствительностью. Не все эти пациенты получали лечение согласно единообразному исследовательскому протоколу. Однако в наличии оказалось большое число централизованно зарегистрированных пациентов детского и юношеского возраста с этими редкими мягкотканными саркомами. Удалось опубликовать количественный анализ редких мягкотканых сарком, таких как липосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, гемангиосаркома, эпителиоидная саркома и злокачественная опухоль оболочек периферических нервов. На основе этих данных и анализов можно разработать концепцию лечения, с возможностью научной постановки как клинических, так и молекулярно-биологических вопросов. Подробнее о риск-стратификации и терапии см. главу 6 и стр. 42.

*Схема 15. Обзор терапии не-РМС-подобных опухолей в исследовании CWS-2002P*

## **1.9. ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Цель настоящего терапевтического исследования состоит в продолжении разработки единообразного оптимального лечения для всех детей и подростков с мягкоткаными саркомами. Достижение этой цели должно быть основано на дальнейшем улучшении и индивидуализации риск-адаптированной терапии:

- Улучшение риск-стратификации благодаря использованию системы групп риска, в которой учитываются гистология, локализация, послеоперационная стадия, поражение лимфоузлов, а также (впервые) возраст пациента и размер опухоли (см. Схему 19).
- Повышение доли ответов в новоопределенной группе высокого риска благодаря инициальной антрациклиновой интенсификации и сокращение частоты рецидивов благодаря использованию поддерживающей терапии.
- Дальнейшая индивидуализация интенсивности химиотерапии для отдельных групп риска благодаря исключению антрациклинов для части пациентов из бывшей группы высокого риска.
- Интенсификация химиотерапии для пациентов из бывшей группы высокого риска с неблагоприятным прогнозом (неблагоприятная гистология и статус N1) за счет лечения согласно протоколу для стадии IV.
- Редукция кумулятивной дозы ифосфамида с 54 до 36 г/м<sup>2</sup> у части группы стандартного риска.

## 1.10. ПОСТАНОВКА ВОПРОСОВ

Мы надеемся, что будущее лечение мягкотканых сарком в рамках общеевропейского исследования даст возможность ответить на следующие вопросы:

1. Какое влияние ранняя интенсифицированная терапия с антрациклинами имеет на ответ опухоли и влияет ли она на выживаемость? Или можно ли хотя бы благодаря изменению первоначального ответа опухоли сократить использование местных хирургических мероприятий или лучевой терапии?
2. Можно ли у части пациентов из группы высокого риска CWS-96 для локализованных РМС-подобных опухолей (благоприятная гистология, IRS II/III, неблагоприятная локализация, N0, размер опухоли  $\leq 5$  см, возраст пациентов  $\leq 10$  лет), которые имеют благоприятный прогноз и впредь будут отнесены к группе стандартного риска, отказаться от использования антрациклинов?
3. Приведет ли в группе высокого риска поддерживающая терапия после окончания интенсивной терапии (то есть после неоадьювантной химиотерапии, локальных лечебных мероприятий и последующей интенсивной химиотерапии до 25-й недели) к уменьшению числа локальных и системных рецидивов?
4. Можно ли в будущем в группе пациентов с локализованными МгТС очень высокого риска (неблагоприятная гистология, N1) улучшить прогноз благодаря использованию концепции терапии для первично-метастатических опухолей (стадия IV)?
5. Улучшится ли прогноз для группы не-РМС-подобных МгТС благодаря единообразному лечению всех таких опухолей на основании стратификации на три группы риска?
6. Удастся ли посредством молекулярно-генетического анализа первичной опухоли разработать молекулярную классификацию МгТС и найти новый прогностический маркер?

## 2. ДИАГНОСТИКА

### 2.1. ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ

Диагноз ставится на основе анамнеза, клинического обследования, визуализирующих исследований, гистологии, лабораторных анализов и молекулярно-биологических исследований. Окончательная уверенность в диагнозе может быть только после гистологического исследования. При первоначальной диагностике должны приниматься во внимание следующие факторы, необходимые для риск-стратификации:

- |   |   |
|---|---|
| • Точное местоположение опухоли         | = локализация (см. стр. 105)                |
| • Ограниченность пределами органа/ткани | = Т-статус (см. стр. 105)                   |
| • Статус лимфатических узлов            | = N-статус (см. стр. 105)                   |
| • Метастазирование                      | = М-статус (см. стр. 105)                   |
| • Гистология                            | = гистологич. подтип (стр. 102)             |
| • Послеоперационная стадия              | = стадия IRS I-IV (стр. 103)                |
| • Возраст пациента/размер опухоли       | = $\leq$ или $>10$ лет / $\leq$ или $>5$ см |

При **клиническом обследовании** важны три критерия, указывающие на злокачественную опухоль:

1. Припухлость мягких тканей, имеющая непонятное происхождение
2. Подозрительно плотная консистенция
3. Спаянность с более глубокими слоями

Эти признаки всегда должны быть поводом для дальнейших диагностических исследований. **Опухоль, не объяснимая воспалением или травмой, должна считаться**

**злокачественной, пока не доказано обратное.** Если УЗИ-исследование не даст однозначных указаний на доброкачественность опухоли, необходимо во всех случаях перед хирургическим вмешательством провести МРТ высокого разрешения, включая места расположения лимфоузлов. Эта **предоперационная визуализация** необходима, чтобы определить следующие параметры:

- Размер опухоли, ее объем и точную распространенность
- Положение по отношению к сосудам (включая питающие опухоль сосуды), нервам, близлежащим структурам и органам,
- Изменения костной системы и
- Васкуляризацию (накопление контраста в опухоли).

Качественное высокоточное предоперационное визуализирующее исследование имеет большое значение для планирования операции и различения вызванных хирургическим вмешательством или постбиоптических реакций от прогностически существенных опухолевых изменений при послеоперационной визуализации.

**Междисциплинарная команда** из детского хирурга, детского онколога и радиолога должна до операции решить, должна ли проводиться первичная полная резекция опухоли со страховочным отступом или же биопсия. Если будут проводиться **биопсия**, то возможна открытая инцизионная биопсия (возможно, с полным удалением опухоли после подтверждения злокачественности при срочном гистологическом исследовании) или тонкоигольная биопсия под МРТ- или УЗИ-контролем. Целесообразно перед проведением запланированного МР-исследования под наркозом объяснить родителям детей возможность проведения тонкоигольной биопсии и в случае необходимости провести ее в ходе той же процедуры. При небольших опухолях, где возможно безопасное полное первичное удаление без существенных эстетических и функциональных последствий, эксцизию можно провести без предшествующей гистологической диагностики. **Однако все же достаточная инцизионная биопсия должна быть правилом, а первичная резекция до постановки диагноза – исключением, тем более что значительное число R0-резектабельных опухолей можно прооперировать в условиях лучшего планирования при последующей резекции.** Такая последующая резекция считается первичной R0-резекцией, если она проводится в течение четырех недель после первоначального вмешательства.

Следует избегать “удаления опухолей у здоровых“, если есть подозрение, что речь идет о доброкачественной опухоли. Надо принять во внимание, что именно в рамках первоначальных мероприятий в неясных случаях опухолей совершается наибольшее количество ошибок, которые позднее играют существенную роль в судьбе пациента.

## **2.2. НАЧАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

### **2.2.1. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ**

**I. Диагностическая томография области опухоли до и после введения контрастного вещества:**

Благодаря более высокому контрастному разрешению МРТ по сравнению с КТ предпочтение следует отдавать магнитно-резонансному методу. Дополнительное КТ-исследование может быть целесообразным в отдельных случаях (например, при невозможности избежать двигательных артефактов).

ЯМР высокого разрешения без/с контрастным веществом [гадолиний]:

- T1-, T2 и STIR-последовательности по крайней мере в двух плоскостях (например, корональной и аксиальной) до введения контраста, а также
- T1-взвешенные последовательности с частотно-селективным подавлением сигнала от жировой ткани по крайней мере в двух плоскостях через 3 мин после введения контраста.



- Альтернатива T1-последовательностям с частотно-селективным подавлением сигнала от жировой ткани – вычитание доконтрастных T1 из постконтрастных.

## **II. Визуализирующая диагностика мест расположения лимфоузлов, лежащих в области оттока лимфы из опухоли (по крайней мере двух последовательно расположенных мест в области оттока):**

Для лимфоузлов, доступных пальпации, применяется сочетание пальпации и УЗИ. В тазу и брюшной полости – исключительно УЗИ только при наличии опытных врачей, худощавом телосложении пациента и **полной** видимости изучаемых групп лимфоузлов. Если эти условия не соблюдены (должно быть указано в радиологическом заключении), назначается дополнительное томографическое исследование (МРТ или КТ). При альвеолярной рабдомиосаркоме, синовиальной саркоме, эпителиоидной саркоме и светлоклеточной саркоме конечностей обязательно необходимо ЯМР-исследование высокого разрешения (до и после добавления КВ [гадолиния]) местоположений первого и второго лимфоузлов, чтобы получить более точную информацию об их статусе.

### **2.2.2. СТАДИРОВАНИЕ**

#### **2.2.2.1. ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для подтверждения диагноза злокачественной опухоли **визуализация первичной опухоли** при необходимости должна быть дополнена другими методами (в идеале высококачественная диагностика предшествует биопсии). Чтобы выяснить инициальное распространение опухоли, необходимы следующие исследования:

- 1. Нативная рентгенография легких в двух проекциях**
- 2. КТ грудной клетки, по возможности спиральная КТ**
- 3. МРТ или КТ головного мозга до и после введения КВ**
- 4. УЗИ или МРТ брюшной полости:**

При наличии у врача соответствующего опыта (сонопальпация!) и полной видимости (отсутствие ожирения, отсутствие мешающего воздуха) достаточно провести УЗИ брюшной полости. Наличие полной видимости и описание всех мест расположения лимфоузлов должны быть ясным образом указаны в результатах осмотра. Если эти предпосылки не выполнены, необходимы другие томографические исследования, такие как МРТ или КТ. При альвеолярной рабдомиосаркоме, синовиальной саркоме, светлоклеточной саркоме и эпителиоидной саркоме конечностей в зависимости от локализации проводится МРТ без КУ, но с использованием последовательностей T1, T2 и STIR и корональных и поперечных срезов.

- 5. Биопсия и/или пункция костного мозга в 2 точках и препарат крови с ЭДТА для патоморфологических исследований по месту лечения и молекулярно-биологических исследований (Штутгарт)**
- 6. Сцинтиграфия скелета**

Кроме того, при любом лечении в детской онкологии предусматривается прочая необходимая диагностика в рамках рутинных онкологических исследований, включая сбор точного анамнеза, физикальное обследование, лабораторные анализы (общий анализ крови, лейкоцитарная формула, электролиты, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, ЛДГ, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубин, альбумин, общий белок, ферритин, неорганический фосфат, иммуноглобулины, включая подклассы IgG, параметры свертываемости, включая протеины С и S, а также резистентность к активированному протеину С, группа крови, серологический анализ на вирусы, анализ мочи и клиренс креатинина), рентгенографию грудной клетки, педиатрическое аудиологическое тестирование, ЭКГ и ЭхоКГ, а также маркеры солидных опухолей (НСЭ, АФП, РЭА,  $\beta$ -ХГЧ, катехоламины).

#### **2.2.2.2. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Некоторые специализированные исследования необходимы только при определенных местоположениях опухоли. Это исследования в рамках стадирования, не являющиеся обязательными для всех. Примеры:

1. Цитология ликвора при всех опухолях, которые могут иметь топографическое сообщение с ликворной системой, то есть в области головы, задней части шеи и в паравертебральной области,
2. Измерения функции легких при любых опухолях, затрагивающих дыхательную систему (в самом широком смысле слова),
3. Специфические эндокринологические исследования при всех опухолях, при которых возможно поражение или инфильтрация желез внутренней секреции (например, надпочечников, щитовидной железы, гипофиза, гипоталамуса) или когда возможно воздействие на них вследствие приема цитостатиков,
4. Специальные рентгеновские исследования при любых опухолях, для обнаружения которых вышеуказанные визуализирующие приемы непригодны или недостаточны,

а также дальнейшие исследования, в первую очередь обусловленные топографическим расположением опухоли относительно других структур.

#### **2.3. ДИАГНОСТИКА В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ**

К диагностическим исследованиям в ходе лечения (см. тж. раздел 17.5 – «Документация» [отсутствует в этом переводе]) относятся регулярно проводимые лабораторные анализы и ультразвуковой контроль местоположения первичной опухоли в рамках рутинных онкологических обследований. Перед каждым введением адриамицина необходимо провести ЭхоКГ. Желательно выслать образцы 10 мл крови с ЭДТА и 5 мл КМ с ЭДТА, взятые на 9, 18 и 27 неделях, в Исследовательский центр.

По окончании 3-го блока лечения (9-я неделя терапии) для первично-нерезектабельных опухолей необходимо провести количественную оценку ответа на химиотерапию, чтобы можно было осуществить стратификацию относительно лучевой терапии или хирургических мер, а также химиотерапии. Также следует провести оценку ответа посредством МРТ на 18-й неделе.

В зависимости от результатов исходных исследований определяются показания к дополнительным контрольным исследованиям в рамках сопутствующей биологической программы.

#### **2.4. ЗАВЕРШЕНИЕ ТЕРАПИИ**

Обследования по окончании терапии (см. тж. раздел 17.5 – «Документация» [отсутствует в этом переводе]):

- **Визуализирующие методы:** КТ/МРТ/УЗИ области первичной опухоли, включая местоположения регионарных лимфоузлов, рентгенография и КТ грудной клетки, УЗИ брюшной полости, МРТ головного мозга
- Базовое терапевтическое и неврологическое обследование
- Лабораторные исследования: как минимум общий анализ крови, лейкоцитарная формула, ферменты, почечные пробы с клиренсом креатинина, серологическое исследование на вирусы, иммуноглобулины, анализ мочи
- Исследования для исключения ифосфамид-индуцированной нефротоксичности (аналогично исследованию отдаленных последствий, см. тж. ниже)
  - в сыворотке крови: электролиты, включая Mg, неорганический фосфат, глюкоза, креатинин, анализ на газы крови, щелочная фосфатаза,  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ,
  - в моче: Na, Ca, глюкоза, неорганический фосфат, креатинин, pH, общий белок,

- суточные исследования. Моча: расчетный клиренс креатинина (для всех детей выше 90 или ниже 10 перцентиля по зависимости веса от роста, в остальных случаях достаточен расчет по формуле Шварца), 24-часовые потери кальция (при установленной канальцевой дисфункции), фракционная экскреция фосфатов и глюкозы, максимальная реабсорбция фосфатов, определенная относительно клиренса креатинина
- Эхокардиография и ЭКГ
- ЭЭГ
- Исследование глазного дна
- Педиатрическая аудиометрия
- Прочие исследования, если ранее в них были аномалии: например, ПЭТ, люмбальная пункция, эндокринологические лабораторные анализы.

## 2.5. ПО ОКОНЧАНИИ ЛЕЧЕНИЯ

Установление обусловленных терапией побочных и отдаленных эффектов должно производиться в зависимости от локализации опухоли и полученной терапии, и руководители исследования должны быть проинформированы об их возникновении (например, с использованием форм сообщения о статусе пациента). По поводу рутинных контрольных исследований, которые должны проводиться у всех пациентов после окончания терапии, см. Схему 16.

Схема 16. Исследования у пациентов с мягкотканными саркомами по окончании терапии

Время	Исследования местоположения первичной опухоли	Стадирование	Исследования
1-й год по окончании терапии	УЗИ (местоположение опухоли, регионарные лимфоузлы, брюшная полость, таз) Томография с КУ (каждые 6-12 недель с чередованием)	Рентген грудной клетки (каждые 3 месяца) Сцинтиграфия скелета (раз в год) (Томография метастазов при стадии IV)	Функция печени и почек ( клубочковая и канальцевая)  ЭхоКГ/суточная ЭКГ Эндокринный статус (рост, половое созревание)
2-й год	см. выше, но каждые 3-6 месяцев с чередованием	см. выше, рентген грудной клетки только раз в 6 месяцев	Функциональные нарушения (контроль тазовых функций, зрение и слух, костно-мышечная система)
С 3-го по 5-й год	см. выше, но каждые 6-12 месяцев	см. выше, но 1 раз в год	Цитогенетика у пациентов, получавших лечение Г-КСФ
> 5 лет	УЗИ (см. выше) Томография с КУ (оба исследования не чаще раза в год)	см. выше, но 2 раза в год	Другие исследования (в зависимости от клинической симптоматики)

## 3. ПАТОМОРФОЛОГИЯ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ

Ключевым фактором в риск-стратификации являются результаты гистопатологического исследования. В то время как вопрос о достаточно радикальной резекции при первичном удалении опухоли прежде всего решается с патоморфологами на месте, применение патоморфологической экспертизы ввиду многочисленности видов опухолей и высокой информативности этой экспертизы является условием включения больных в число „протокольных пациентов“. Документация по патоморфологической экспертизе в рамках

исследования, руководство по обработке тканей и бланки для патоморфологических результатов приведены в Приложении. Молекулярно-биологическое исследование в рамках дополнительного изучения опухолевого материала после резекции должно в настоящее время также рассматриваться как обязательное. Правила пересылки опухолевого материала разъяснены в главе 15. Молекулярно-биологическая диагностика все более выдвигается на передний план: с одной стороны, она позволяет уточнить и верифицировать характеристику опухоли, с другой стороны, она дает возможность наблюдать за ходом болезни (минимальная резидуальная болезнь), а также ставить многие научные вопросы, которые в будущем должны иметь ключевое значение для терапии мягкотканых сарком. В исследовании CWS выбрана классификация мягкотканых сарком, в которой за основу принята химиочувствительность опухолей. Понятия «рабдомиосаркомоподобные» и «нерабдомиосаркомоподобные» опухоли основаны на терапевтических соображениях, но не соответствуют гистогенезу опухолей (см. тж. Схему 17):

- А. Такие мягкотканые саркомы, как альвеолярная рабдомиосаркома (аРМС), эмбриональная рабдомиосаркома (эРМС), внекостная саркома Юинга (СЮ), периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО) и синовиальная саркома (СинСар), **относятся к группе химиочувствительных мягкотканых сарком** и характеризуются в данном протоколе как **РМС-подобные опухоли**. В этой группе различают эмбриональную рабдомиосаркому (эРМС) с благоприятной гистологией и группу опухолей с неблагоприятной гистологией, к которой относятся альвеолярная рабдомиосаркома (аРМС), внекостная саркома Юинга, периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО), синовиальная саркома и недифференцированная саркома.
- В. К **мягкотканым саркомам с умеренной чувствительностью к химиотерапии** относятся альвеолярная мягкотканная саркома (АМГТС), светлоклеточная саркома (СКС), эпителиоидная саркома (ЭС), лейомиосаркома (ЛМС), липосаркома (ЛПС), злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ), ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (АФГ), злокачественная мезенхимом (ЗММ), злокачественная рабдоидная опухоль (ЗРО), меланотическая нейроэктодермальная опухоль (опухоль retinal anlage, RAT), врожденная фибросаркома (вФС), десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль (ДМКО), воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМФО) или воспалительная миофибробластическая саркома (ВМФС), сосудистые саркомы: гемангиоэндотелиома (ГЭ), гемангиоперицитома (ГП) и ангиосаркома (АС). Они относятся к **не-РМС-подобным опухолям**.
- С. К **мягкотканым саркомам, нечувствительным к химиотерапии**, относятся злокачественные опухоли оболочек периферических нервов: нейрофибросаркома (НФС) и злокачественная шваннома, внекостная хондросаркома (ВХС) и фибросаркома (ФС, причем следует различать врожденную фибросаркому вФС, которая по большей части характеризуется высокой чувствительностью к химиотерапии и считается прогностически благоприятной, и саркому, возникающую после первого года жизни). Эти опухоли также относятся к **не-РМС-подобным саркомам**.

*Схема 17. CWS-классификация мягкотканых сарком по химиочувствительности и гистологии*

Группа CWS по чувствитель- ности к химиотерапии	А РМС-подобные опухоли  <u>Высокая</u> химиочувствительность		В не-РМС-подобные опухоли <u>умеренная</u> химиочувствительность	С не-РМС-подобные опухоли <u>отсутствует</u> химиочувствительность
	Благопр. гистология	Неблагопр. гистология		
включает в себя	эРМС	аРМС внек. СЮ пПНЭО СинСар недифф. саркома	АМГТС СКС ЭС ЛМС ЛПС ЗФГ/АФГ ЗММ ЗРО РАТ сосудистые саркомы (ГЭ, ГП, АС) вФС ДМКО ВМФО/ВМФС	НФС ФС* ВХС

\* без вФС

В нижеследующих разделах разновидности опухолей, рассматриваемые в исследовании CWS, описаны с патоморфологической точки зрения.

### 3.1. CWS-ГРУППА ОПУХОЛЕЙ: РАБДОМИОСАРКОМЫ (РМС)

Рабдомиосаркомы подразделялись согласно Международной классификации рабдомиосарком [43]. Эта классификация основана на работе Horn und Enterlin [1], где было введено три подтипа. Эти подтипы различаются прогнозом при лечении по современным терапевтическим схемам [79].

Морфологический диагноз рабдомиосаркомы базируется на сочетании цитологических признаков, характера роста, а также иммуногистохимического обнаружения различных антигенов, которые описаны для отдельных разновидностей в нижеследующих разделах. Миогенная дифференцировка всегда должна быть подтверждена иммуногистохимически. В настоящее время чаще всего используется обнаружение миогенина и/или MyoD1 [83], [85]. Оба белка, экспрессируемые в клеточных ядрах, специфичны для скелетно-мышечной дифференцировки и играют в равной степени важную роль в подтверждении диагноза. Менее дифференцированные рабдомиосаркомы, такие как, например, альвеолярная РМС, обычно сильнее экспрессируют миогенин в клеточных ядрах, чем хорошо дифференцированные РМС. Оба белка обнаруживаются также в регенирирующих мышечных волокнах и при других опухолях со скелетно-мышечным компонентом, таких как опухоль Вилмса или эктомеzenхимомы; таким образом, они не специфичны для рабдомиосаркомы. Также сообщалось об экспрессии миогенина или MyoD1 в отдельных случаях миофиброматоза [106]. Другие антигены, специфичные для скелетно-мышечной дифференцировки, – миоглобин и миозин. Однако эти белки впервые возникают на более поздних ступенях нормального миогенеза, поэтому они в основном экспрессируются только в хорошо дифференцированных опухолевых клетках. Десмин и актин обнаруживаются в различных опухолях с миогенной дифференцировкой и не являются

специфичными для скелетно-мышечной дифференцировки. Однако обнаружение этих белков все же может быть полезным при диагностике рабдомиосаркомы.

### **3.1.1. РАБДОМИОСАРКОМЫ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ**

#### ***3.1.1.1. БОТРИОИДНЫЙ ТИП ЭМБРИОНАЛЬНОЙ РАБДОМИОСАРКОМЫ***

Этот тип эмбриональной рабдомиосаркомы, к которому относится около 7% всех случаев РМС, может возникнуть только в полых органах, таких как мочевого пузырь, влагалище, желчный проток, ухо и нос, иногда в области заднего прохода. Опухоль образует характерные полипоидные “гроздевидные” разрастания, выбухающие в просвет органа. Главным образом эти опухоли возникают в носу или придаточных пазухах носа и носоглотке, а следующие по частоте локализации – мочевого пузырь, влагалище и желчевыводящие пути. При микроскопии видна характерная параллельная конденсация опухолевых клеток под покровным эпителием („камбиальный слой“). Основа опухоли обычно весьма гипоцеллюлярная. Этот камбиальный слой очень полезен для диагностики ботриоидного типа эмбриональной рабдомиосаркомы, однако показано, что с точки зрения прогноза полипоидный характер роста важнее, чем образование камбиального слоя, который в некоторых случаях сложно идентифицировать [107]. Часто степень дифференцировки опухолей высока, присутствуют миотрубки и частично поперечная исчерченность.

С молекулярно-генетической точки зрения для ботриоидного типа эмбриональной рабдомиосаркомы пока не было идентифицировано никаких генетических изменений, известных для РМС. Сообщалось о единичных случаях с трисомией различных хромосом, и были обнаружены делеции [108], [84], [86]. При этом ботриоидный тип эмбриональной рабдомиосаркомы считается особой разновидностью.

#### ***3.1.1.2. ВЕРЕТЕНОКЛЕТОЧНЫЙ ТИП ЭМБРИОНАЛЬНОЙ РАБДОМИОСАРКОМЫ***

Этот тип эмбриональной рабдомиосаркомы, к которому относится около 3–8% всех случаев РМС, в основном возникает в паратестикулярной области. Согласно определению, не менее 75% опухоли состоит из веретенообразных клеток. Характер роста в пучках и тяжах напоминает глакомышечную дифференцировку, но иммуногистохимическое окрашивание обычно указывает на несомненную экспрессию белков скелетных мышц и весьма высокую степень дифференцировки [15]. Типична высокая экспрессия десмина и актина; дополнительно могут обнаруживаться миозин, миоглобин, тропонин Т и титин. Ввиду высокой степени дифференцировки миогенин и MyoD1 обнаруживаются лишь в небольших количествах.

К настоящему времени для веретенноклеточного типа эмбриональной рабдомиосаркомы, как и для ботриоидного типа, не были идентифицированы никакие типичные молекулярно-генетические маркеры. Только в единичных сообщениях о генетических исследованиях описаны различные структурные изменения в хромосомах 1, 8, 12, 21 и 22 (Gil-Benso et al., 1999).

### **3.1.2. РАБДОМИОСАРКОМА С ПРОМЕЖУТОЧНЫМ ПРОГНОЗОМ**

#### ***3.1.2.1. «КЛАССИЧЕСКАЯ» ЭМБРИОНАЛЬНАЯ РАБДОМИОСАРКОМА***

Эта группа включает в себя все саркомы со скелетно-мышечной дифференцировкой, которые нельзя отнести к альвеолярной рабдомиосаркоме и ни к одному из вышеперечисленных подтипов эмбриональной рабдомиосаркомы. Согласно так называемой международной классификации, к этой группе также относятся опухоли, носящие название плеоморфной рабдомиосаркомы детского и юношеского возраста. Итак, среди опухолей, носящих такое название, наблюдается очень гетерогенная гистологическая картина. В принципе, эмбриональная рабдомиосаркома может возникнуть практически в

любой области тела. Однако чаще всего это такие области, как голова и шея (около 46% всех случаев эмбриональной РМС) и мочеполовая система (28%), тогда как в области конечностей возникает только 8% случаев РМС данного типа. В тазовой области (мочевой пузырь и простата) встречается почти исключительно эмбриональная рабдомиосаркома. Некоторые локализации, где также сильно преобладает эмбриональная РМС, такие как орбиты и паратестикулярная область, ассоциируются с существенно более благоприятным прогнозом.

Гистологически обнаруживается опухоль, состоящая из веретенообразных или овоидных клеток, нечетко отграниченная от окружающих тканей. Клеточность опухолей может быть весьма вариабельной. Встречаются разнообразные типы расположения клеток, от явно миксоидных областей до организации в пучки и тяжи. Сильно варьирует и содержание фиброзных и ретикулиновых волокон. Обычно хотя бы часть клеток имеет явно эозинофильную цитоплазму, что представляет собой морфологический коррелят частично выраженного миогенеза опухолевых клеток. Эозинофилия может также встречаться в форме крупных, круглых клеток, так называемых миобластов, или так называемых тандемных клеток с несколькими клеточными ядрами. После проведения химиотерапии может наблюдаться резкий прирост числа миобластов. Биологическое значение такого индуцированного усиления дифференцировки пока однозначно не прояснено [107]. В некоторых случаях, несмотря на такое усиление дифференцировки, наблюдается очень неблагоприятный ход заболевания, поэтому следует обсудить его и среди возможных факторов химиорезистентности опухолевых клеток.

Одним из факторов более неблагоприятного прогноза является обнаружение так называемых анапластических клеток [22]. По аналогии с критериями для опухолей Вилмса, эти клетки имеют заметно увеличенные ядра, по меньшей мере втрое крупнее ядер окружающих опухолевых клеток. Кроме того, часто наблюдаются резко атипичные митозы в форме, например, четырехполюсных (Tetrastern) структур, которые могут использоваться как дополнительный критерий анаплазии. Идентификация этого маркера представляется важной, так как в исследовании IRS было показано, что обнаружение анапластических опухолевых клеток ассоциируется с существенно худшим прогнозом. Возможно, идентификация этих форм дифференцировки в будущем будет иметь значение для терапии, как в случае опухолей Вилмса.

### **3.1.3. РАБДОМИОСАРКОМЫ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ**

#### **3.1.3.1. АЛЬВЕОЛЯРНАЯ РАБДОМИОСАРКОМА, ВКЛЮЧАЯ ТАК НАЗЫВАЕМЫЙ «СОЛИДНЫЙ» ВАРИАНТ**

Альвеолярные рабдомиосаркомы (аРМС) образуют отдельную группу миогенных сарком, которые следует отличать от эмбриональных рабдомиосарком ввиду их другого биологического поведения. Еще в 1950-х годах гистологически отличная структура этих опухолей была обнаружена Riopelle и Theriault, и название альвеолярной рабдомиосаркомы было присвоено им из-за возникновения „альвеолоподобных“ полостей регрессии. Возрастное распределение аРМС сильно отличается от такового для эРМС. У детей младше 1 года она встречается редко (4.7% всех случаев альвеолярной рабдомиосаркомы), затем частота встречаемости возрастает до 5 года жизни. После 5 года жизни до молодого взрослого возраста наблюдается относительно равномерное распределение [42]. У мальчиков альвеолярная РМС встречается немного чаще, чем у девочек (соотношение 1.2 : 1). Распределение по анатомической локализации также отличается от наблюдаемого при эмбриональной рабдомиосаркоме. Преобладает возникновение опухоли в конечностях (около 45%), затем в области головы и шеи (около 22%) и туловища (около 12%).

В противоположность эмбриональной РМС, при альвеолярной РМС к моменту постановки диагноза уже часто наблюдается лимфогенное метастазирование [42].

Поэтому, если сравнить распределение по стадиям с эмбриональной РМС, то при аРМС оно будет сильно сдвинуто к IV стадии.

Гистоморфологическое строение характеризуется округлыми клетками с относительно крупными округлыми ядрами и относительно узкой цитоплазмой. Цитология этих клеток сильно отличается от наблюдаемой при эмбриональной РМС. Клеточные ядра при эРМС заметно меньше и содержат более темный хроматин. Опухолевые клетки аРМС организованы в крупные солидные комплексы, в которых в результате феномена регрессии могут возникать полости. В этих полостях могут встречаться гигантские опухолевые клетки. В классическом случае наблюдается выстилка окружающих фиброзных перегородок монослоем опухолевых клеток, которые образуют характерную гистологическую структуру альвеолярной рабдомиосаркомы. Если альвеолоподобные полости не образуются (или пока еще не образовались), это может расцениваться как начальная форма так называемого „солидного варианта“ альвеолярной рабдомиосаркомы [2]. Идентификация такого солидного варианта очень важна, так как эти опухоли с прогностической точки зрения аналогичны „классической“ альвеолярной рабдомиосаркоме и требуют соответствующей агрессивной терапии. Отличить их от эмбриональной РМС возможно, с одной стороны, на основании цитологии клеток, с другой стороны, на основании архитектуры ретикулиновых волокон в опухолях. При окрашивании серебром по Бельшовскому (Bielschowski) эмбриональная рабдомиосаркома обычно демонстрирует диффузно распределенную, довольно тонкую сеть ретикулиновых волокон. Напротив, собственные структуры опухолевых клеток при альвеолярной РМС практически не содержат ретикулиновых волокон. Только в окружающих фиброзных перегородках наблюдается окрашивание серебром. На основе этого характерного рисунка ретикулиновых волокон обычно хорошо идентифицируется также и солидный вариант альвеолярной рабдомиосаркомы.

Встречаются рабдомиосаркомы с лишь очаговой альвеолярной гистологией. В предшествующих исследованиях IRS эти опухоли были охарактеризованы как смешанные эмбрионально-альвеолярные [5]. С учетом прогностической значимости альвеолярной дифференцировки еще в начале 1980-х годов было показано, что эти опухоли ведут себя как „чистая“ альвеолярная рабдомиосаркома, поэтому в настоящее время принято правило: наличие очага альвеолярной дифференцировки требует постановки диагноза „альвеолярная рабдомиосаркома“ [3].

## **3.2. CWS-ГРУППА ОПУХОЛЕЙ: «РМС-ПОДОБНЫЕ» ОПУХОЛИ**

### **3.2.1. ГРУППА ОПУХОЛЕЙ ЮИНГА, ВНЕКОСТНЫЕ**

Злокачественные опухоли, объединенные в эту группу, обычно характеризуются транслокацией с участием гена EWS на хромосоме 22. В большинстве случаев наблюдается транслокация t(11;22), в результате которой образуется гибридный белок EWS/FLI1 и которая может иметь различные подтипы в зависимости от вовлеченных в нее экзонов. Более редкие типы транслокаций – t(21;22)(q22;q12) с гибридным продуктом EWS-ERG и t(7;22)(p22;q12) с гибридным продуктом EWS-ETV1 [47].

Морфологически и иммуногистохимически различают три типа: классическая саркома Юинга, атипичная саркома Юинга и злокачественная периферическая нейроэктодермальная опухоль (согласно международному наименованию – периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль, пПНЭО) [67]. Общей для всех трех типов является экспрессия антигена CD99 на клеточной мембране. Однако экспрессия CD99 не является специфичной для опухолей группы саркомы Юинга, а обнаруживается и при разных других опухолях, особенно при определенных лимфомах детского возраста, что необходимо принимать во внимание при дифференциальной диагностике на основе морфологии [59].



### **3.2.1.1. КЛАССИЧЕСКАЯ САРКОМА ЮИНГА**

При классической саркоме Юинга опухоль состоит из мономорфных округлых клеток, организованных в крупные солидные слои. Клеточные ядра округлые, хроматин довольно тонкий, несколько гиперхромный. Цитоплазма с трудом различима. Среди этих клеток находятся клетки второго типа с резко гиперхромными ядрами. Эти последние клетки, вероятно, соответствуют „преапоптотическим“ опухолевым клеткам. Примерно в 50% случаев наблюдается положительная гранулярная реакция при ШИК-окрашивании. Анализ на ретикулиновые волокна показывает, что „гнезда“ опухолевых клеток почти не содержат волокон. При ИГХ, помимо CD99, опухоли слабо экспрессируют виментин. Невральная дифференцировка не наблюдается (НСЭ, S-100, синаптофизин и т.п.). Возможна небольшая экспрессия цитокератина в отдельных клетках.

### **3.2.1.2. АТИПИЧНАЯ САРКОМА ЮИНГА**

Среди разновидностей атипичной саркомы Юинга одна группа опухолей характеризуется цитологией опухолевых клеток, характерной для классической саркомы Юинга, и экспрессией единичного нейрального антигена, обычно НСЭ или синаптофизина. Для другой группы характерна выраженная мембранная позитивность в отношении CD99, но цитология не типична для саркомы Юинга. Часто клетки имеют более крупный размер и больший полиморфизм. Клеточные ядра имеют обычно овоидную форму и отличаются выраженной гиперхромностью. Может присутствовать экспрессия нейрального антигена, однако к этой группе принадлежат и опухоли с „атипичной“ цитологией и отсутствующей экспрессией нейральных антигенов.

### **3.2.1.3. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ**

Эта опухоль идентична периферической примитивной нейтроэктодермальной опухоли (пПНЭО) в англо-американской литературе. Чтобы избежать путаницы с центральной примитивной нейроэктодермальной опухолью (цПНЭО), которая не принадлежит в семейству опухолей саркомы Юинга, эта периферическая опухоль мягких тканей [в немецкой литературе] была названа „злокачественной периферической нейроэктодермальной опухолью“. Такие термины, как „периферическая нейробластома“ или „периферическая нейроэпителиома“, больше не должны использоваться для этой опухоли.

Морфология опухолевых клеток идентична таковой для классической или атипичной саркомы Юинга, однако опухоль экспрессирует по меньшей мере два нейральных антигена, таких как НСЭ, S-100, синаптофизин, PGP 9.5 и др. Образование так называемых нейральных розеток, таких как розетки Гомера-Райта (Homer-Wright) или Флекснера, также расценивается как нейральная дифференцировка в плане отнесения к пПНЭО, даже если экспрессируется лишь один нейральный антиген или ни одного.

Опухоль Аскина как морфологически, так и иммуногистохимически является типичной пПНЭО с локализацией в грудной стенке. Эта анатомическая область характерна для опухолей семейства саркомы Юинга, демонстрирующих выраженную нейральную дифференцировку.

### **3.2.2. СИНОВИАЛЬНАЯ САРКОМА**

Синовиальная саркома в основном возникает в области конечностей, хотя возможна почти любая локализация: грудная стенка, голова и шея и т.п. Наибольшая частота встречаемости – среди подростков 13–15 года жизни. Хотя ранее предполагавшееся возникновение из синовии было опровергнуто иммуногистохимически и электронно-микроскопически, из практических соображений до сих пор оставлено название „синовиальная саркома“, так как стволовые клетки для этого вида саркомы до сих пор неизвестны.

Синовиальная саркома относится к так называемым бифазным опухолям как с эпителиальным, так и с мезенхимальным компонентом. Веретенообразные мезенхимальные клетки организованы в короткие толстые пучки. Эпителиальный компонент можно видеть на обычным образом окрашенных срезах в форме полостей, напоминающих железы. Однако во многих случаях он впервые обнаруживается только иммуногистохимически. Опухоли, где слабо выраженная эпителиальная дифференцировка обнаруживается только при иммуногистохимическом исследовании, известны под названием „монофазной“ синовиальной саркомы. В таких случаях важную роль играет молекулярно-генетическое исследование, как и при полностью отсутствующей эпителиальной дифференцировке. Существует ли монофазная эпителиальная синовиальная саркома, которая постоянно обсуждается в литературе, можно установить только молекулярно-генетическими методами.

При иммуногистохимическом исследовании синовиальная саркома экспрессирует виментин за счет мезенхимального компонента. В отдельных случаях может также присутствовать гладкомышечный актин. Эпителиальные клетки положительны в отношении цитокератина и эпителиального мембранного антигена (ЕМА). Кроме того, веретенообразные клетки имеют CD99-позитивную цитоплазму, а также позитивны относительно bcl-2.

Практически во всех случаях синовиальной саркомы наблюдается типичная транслокация t(X;18), которая затрагивает гены *ssx1*, *ssx2* и *ssx4* (соответственно на Xp11) и ген *sy1* (18q11). Были обнаружены различные варианты сплайсинга. Прогностические различия между разными типами транслокаций пока точно не установлены.

### **3.2.3. НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ САРКОМА**

Эта группа включает в себя саркомы, гистогенез которых не удастся подробнее уточнить. Степень дифференцировки обычно настолько низка, что не удастся продемонстрировать экспрессию антигенов, специфичных для какой-либо линии. Поэтому группа весьма гетерогенна. При иммуногистохимическом исследовании, как правило, обнаруживается экспрессия виментина. Другие антигены отсутствуют или не соответствуют никакому из известных характеров экспрессии. Часто диагноз ставится путем исключения известных типов сарком.

### **3.2.4. САРКОМА БЕЗ ДАЛЬНЕЙШЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ (NOS, NOT OTHERWISE SPECIFIED)**

Опухоли этой группы необходимо отличать от описанных выше недифференцированных сарком, так как их дальнейшая типизация невозможна из-за неудовлетворительного качества биоптата, низкого содержания опухолевых клеток, неадекватной фиксации или других артефактов. Можно продемонстрировать только мезенхимальную дифференцировку. При этом следует подчеркнуть, что у термина „саркома без дальнейшей характеристики“ нет единообразной интерпретации в литературе, и он может означать и недифференцированную саркому согласно вышеприведенному определению.

## **3.3. CWS-ГРУППА ОПУХОЛЕЙ: «НЕ-РМС-ПОДОБНЫЕ» ОПУХОЛИ**

Эта категория объединяет весьма разнообразные саркомы, резко различающиеся по своему гистогенезу и прогнозу. Подробное описание этих опухолей, некоторые из которых являются очень редкими, см. в справочной литературе: например, Coffin CM, Dehner LP, O'Shea PA: *Pediatric Soft Tissue Tumors. A clinical, pathological, and therapeutic approach* (Williams & Wilkins, Baltimore, 1997) или Weiss SW, Goldblum JR, Enzinger's *Soft Tissue Tumors* (4th ed. Mosby, St. Louis, USA, 2001).

### **3.3.1. АЛЬВЕОЛЯРНАЯ МЯГКОТКАННАЯ САРКОМА (АМГТС)**

Альвеолярная мягкотканная саркома – редкая саркома с неясным гистогенезом, состоящая из округлых клеток, организованных в гнезда. В центре этих гнезд образуются альвеолоподобные полости. При реакции с ШИК-диастазой и при электронно-микроскопическом исследовании наблюдаются типичные кристаллические интрацитоплазматические структуры. Иммуногистохимически, кроме экспрессии виментина, всегда описывается экспрессия миогенных антигенов. Тем не менее миогенное происхождение этой опухоли маловероятно. Альвеолярную саркому мягких тканей причисляют к высокозлокачественным саркомам.

### **3.3.2. СВЕТЛОКЛЕТОЧНАЯ САРКОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ (СКС) (ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЛАНОМА МЯГКИХ ТКАНЕЙ)**

Светлоклеточная саркома мягких тканей представляет собой нейроэктодермальную опухоль, которая рассматривается как злокачественная меланома мягких тканей. 20-40% случаев заболевания возникает в первые два десятилетия жизни, однако редко до 10-го года жизни. Обычно опухоли связаны с сухожилиями и апоневрозами ступней и лодыжек, однако описаны и многие другие локализации. Клетки опухоли имеют округлую форму, организованы в гнездообразные структуры, цитоплазма обычно светлая. Резко положительная ШИК-реакция. Приблизительно в 10% случаев видна меланиновая пигментация. При иммуногистохимическом исследовании наблюдается выраженная положительная реакция с НМВ 45, с антителами к белку S-100 и к Leu7.

### **3.3.3. ВНЕКОСТНЫЕ ХОНДРОСАРКОМЫ (ВХС)**

Хондросаркомы – типичные опухоли костей у пожилых людей. У детей и подростков они встречаются редко. Внекостные хондросаркомы – редкость в детском и подростковом возрасте. Морфологически выделяют две формы: чаще встречающаяся миксоидная хондросаркома и мезенхимальная хондросаркома.

#### **3.3.3.1. МИКСОИДНАЯ ХОНДРОСАРКОМА (МиксХС)**

Миксоидная хондросаркома может возникать в конечностях, чаще всего в бедре и подколенной ямке. Описывалась также локализация в грудной стенке и в голове. Микроскопически опухоль состоит из круглых клеток, погруженных в миксоидный матрикс. Опухоль часто фрагментирована перегородками из соединительной ткани. При иммуногистохимическом анализе клетки дают явную положительную реакцию на виментин и белок S-100.

#### **3.3.3.2. МЕЗЕНХИМАЛЬНАЯ ХОНДРОСАРКОМА (МезХС)**

Этот вариант хондросаркомы имеет типичную бифазную структуру с четко очерченными островками гиалинового хряща с высокой степенью дифференцировки. Хрящевые островки окружены мелкоклеточным опухолевым компонентом, в основном состоящим из клеток от веретенообразной до круглой формы. В мелкоклеточном компоненте может присутствовать характер роста, напоминающий таковой при гемангиоперицитоме. Может наблюдаться формирование остеоида, кальцинация и реактивное костеобразование.

### **3.3.4. ФИБРОСАРКОМА (ФС)**

Фибросаркома – веретеночлеточная саркома высокой клеточности. В структуре опухоли обычно присутствуют плотно уложенные пучки из продольно расположенных веретенообразных клеток, напоминающие косяк сельди. Наблюдаются многочисленные митозы. По определению эти опухоли не должны демонстрировать никаких признаков дифференцировки, кроме экспрессии виментина. Однако этот термин возник в эпоху зарождения иммуногистохимии, а в настоящее время при фибросаркоме считается

допустимой по крайней мере низкая экспрессия миогенных и невральных антигенов при наличии типичной морфологической структуры. С прогностической точки зрения ФС у детей старше 10 лет эквивалентна таковой во взрослом возрасте.

#### **3.3.4.1. ВРОЖДЕННАЯ ФИБРОСАРКОМА (вФС)**

Описанная выше фибросаркома может встречаться в раннем детском возрасте, и тогда она имеет очень благоприятный прогноз. Такое благоприятное течение болезни у маленьких детей известно также для нейрофибросаркомы (которую в настоящее время относят к злокачественным опухолям оболочек периферических нервов, ЗООПН), поэтому возможна связь между этими двумя разновидностями опухолей, по крайней мере у маленьких детей. Ранее обсуждалось, не может ли врожденная саркома представлять собой низкоккачественный вариант инфантильного фиброматоза, однако в настоящее время обнаружение транслокации t(12;15) во многих опухолях противоречит этой гипотезе.

#### **3.3.5. ВЫБУХАЮЩАЯ ДЕРМАТОФИБРОСАРКОМА (ВДФС)**

Хотя в большинстве случаев эти опухоли возникают в четвертом десятилетии жизни, но ВДФС нередко встречается и в детском или подростковом возрасте. Около 10–30% случаев возникает в возрасте до 20 лет. Основные локализации – кисти рук, предплечья, ступни, спина, живот и ягодицы. Обычно опухоль имеет вид плотных, четко очерченных и часто многоочаговых кожных узлов. В микроскопической картине можно видеть вихреобразные структуры из веретенообразных клеток с инфильтративным врастанием в окружающие ткани. В большинстве случаев обнаруживается поражение подкожно-жировой клетчатки. В центре опухолевых узелков часто наблюдается более высокая клеточность, чем на периферии, с тенденцией к созреванию. В некоторых опухолях есть пигментация (так называемые опухоли Беднара). Возможна трансформация в высококкачественную фибросаркому.

ВДФС дает положительную иммуногистохимическую реакцию на актин и CD34. Кроме того, наблюдается повышенная экспрессия p53.

#### **3.3.6. ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКАЯ МЕЛКО-КРУГЛОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ (ДМКО)**

Десмопластические мелко-круглоклеточные опухоли принадлежат к группе так называемых “опухолей из мелких круглых синих клеток” со специфическим характером роста. Подавляющее большинство больных – подростки мужского пола. Наиболее частые местоположения опухоли – брюшина и плевра, но были описаны и другие локализации. Опухоль состоит из мелких “гнезд” опухолевых клеток, внедренных в выраженно десмопластическую строму. Типична коэкспрессия эпителиальных и мезенхимальных антигенов; с молекулярно-генетической точки зрения известна транслокация t(11;22) с вовлечением генов EWS и WTI. Прогноз у пациентов с этой опухолью в целом неблагоприятный.

#### **3.3.7. ЭПИТЕЛИОИДНАЯ САРКОМА (ЭС)**

Эпителиоидная саркома обычно локализуется в дистальных частях конечностей. Главным образом она возникает в подростковом возрасте. До 75% описанных случаев зафиксированы после предшествовавшей травмы. Основные локализации – кожа или подкожные ткани внутренних поверхностей ладоней, подошвы ступней, пальцы или дистальные участки конечностей. Но известны и примеры других локализаций, таких как голова и шея, особенно у детей. Морфологически преобладают овоидные клетки, организованные в гнезда с центральными некрозами. Возможны кальцинация, образование кости и остеоида. Иммуногистохимия демонстрирует коэкспрессию эпителиальных (цитокератины) и мезенхимальных (виментин) антигенов. Часто

возникают локальные рецидивы (до 85% пациентов). Приблизительно в 45% случаев обнаруживаются метастазы в лимфоузлы – например, в подмышечные, если опухоль расположена в кисти руки или предплечье.

### **3.3.8. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МИОФИБРОБЛАСТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ (ВМФО)**

Эта группа включает в себя опухолевидные фибробластические и миофибробластические пролифераты с плотными воспалительными инфильтратами, в основном из плазматических клеток. Скорость пролиферации может быть очень высокой. Эти опухоли могут возникнуть почти в любом участке тела. Если такие поражения возникают в легких, то согласно более старой номенклатуре их называют плазмноклеточной гранулемой. В мочевом пузыре могут также возникнуть миофибробластические пролифераты (особенно после предшествующей операции), также известные под названием “веретенноклеточных узелков”. Биологическая сущность этих очагов поражения неясна. Большинство воспалительных миофибробластических опухолей считаются реактивными изменениями с хорошим прогнозом. Тем не менее, в части случаев возникают упорные рецидивы, а также были описаны метастазы. Поэтому эти образования классифицируют как опухоли с неясным злокачественным потенциалом, или пограничные опухоли.

#### **3.3.8.1. ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ МИОФИБРОБЛАСТИЧЕСКАЯ САРКОМА (ВМФС)**

При значительной структурной аналогии с воспалительными миофибробластическими опухолями, морфологически эти опухоли демонстрируют несомненную клеточную атипию. Следует ожидать повышенного процента локальных рецидивов; в небольшой части известных случаях описаны также метастазы. В отдельных случаях трудно различить воспалительную миофибробластическую опухоль и воспалительную миофибробластическую саркому.

### **3.3.9. ЛЕЙОМИОСАРКОМА (ЛМС)**

В детском возрасте лейомиосаркома встречается редко и составляет около 4% всех мягкотканых сарком. В большинстве случаев она тесно связана с внутренними органами – с желудочно-кишечным трактом, желчными протоками, мочевым пузырем, простатой, бронхиальным деревом и легкими. С микроскопической точки зрения лейомиосаркома представляет собой типичную веретенноклеточную саркому с четко видимой гладкомышечной дифференцировкой, при которой обнаруживается значительная экспрессия гладкомышечного актина, а также (обычно намного более низкая) экспрессия десмина. Часто встречаются некрозы. Существует эпителиоидный вариант с относительно крупными эпителиоидными клетками. Характер иммунохимической экспрессии соответствует таковому для классической лейомиосаркомы.

Лейомиосаркомы могут возникнуть у детей в состоянии иммуносупрессии. Как правило, можно показать связь с инфицированием ВЭБ, которая проявляется в опухолевых клетках в форме экспрессии ВЭБ-ассоциированного антигена. В некоторых случаях уменьшение иммуносупрессии приводило к уменьшению размера опухолевых узлов.

### **3.3.10. ЛИПОСАРКОМА (ЛПС)**

Липосаркомы очень редко встречаются в детском и подростковом возрасте и среди таких пациентов возникают в основном во втором десятилетии жизни. Основная локализация – жировая ткань бедер, но опухоль может поражать и другие участки, такие как голова и шея, подмышечная область или средостение. Обычно опухоль встречается в форме высокодифференцированной миксоидной липосаркомы, которая принадлежит к генетически отдельной группе миксоидных/круглоклеточных липосарком с транслокацией t(12;16). С микроскопической точки зрения опухоль состоит из веретенообразных клеток, погруженных в обильный рыхлый миксоидный матрикс.

Вакуолизованные клетки частично обнаруживаются в форме липобластов. Опухоль имеет степень злокачественности 1 по Куандре. Круглоклеточная липосаркома, принадлежащая к низкодифференцированной части спектра опухолей из этой группы, встречается в этой возрастной группе заметно реже. Опухоли из группы высокодифференцированных/”дифференцированных” липосарком, которые также образуют отдельную группу опухолей, тоже практически не встречаются у детей и подростков.

### **3.3.11. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ФИБРОЗНАЯ ГИСТИОЦИТОМА (ЗФГ)**

На детей и подростков приходится менее 5% всех случаев этой мягкотканной злокачественной опухоли, часто возникающей у взрослых. Ее гистогенез неясен. Она не имеет отношения к гистиоцитам, хотя гистиоцитарные антигены экспрессируются. Неоднократно обсуждалось ее возможное миофибробластическое происхождение, а также возникновение в результате “дифференцировки” из лейомиосаркомы и ЗООПН (злокачественной опухоли оболочек периферических нервов), особенно у взрослых. В противоположность взрослым, у которых эта опухоль обычно располагается в конечностях, у детей и подростков ее чаще можно обнаружить в области головы и шеи. Микроскопически можно выделить четыре подтипа: “плетеный”(storiform) плеоморфный тип, миксоидный тип, тип с гигантскими клетками и воспалительный тип. Первый из этих подтипов – наиболее частый у детей. Миксоидный вариант может возникнуть после облучения. При иммуногистохимическом исследовании веретенообразные или овоидные клетки дают положительную реакцию на виментин и гистиоцитарный маркер (CD68), но могут также экспрессировать миогенные или невральные антигены.

#### **3.3.11.1. АНГИОМАТОИДНАЯ ФИБРОЗНАЯ ГИСТИОЦИТОМА (АФГ)**

В прошлом эту разновидность опухолей рассматривали как вариант ЗФГ (злокачественной фиброзной гистиоцитомы). Поскольку было показано, что прогноз для пациентов с такой опухолью благоприятен, это заболевание было охарактеризовано как «промежуточная» фиброгистиоцитарная опухоль, а характеристика «злокачественная» была убрана. Около 80% этих опухолей встречаются у детей и подростков. Известны врожденные случаи. Основные локализации: конечности (особенно бедра, локти и плечевые части рук); реже туловище. В большинстве случаев опухоли имеют поверхностную локализацию. Примерно у 25% пациентов наблюдаются системные проявления, такие как анемия, потеря веса, лихорадка, тромбоцитопения и ночные поты. В большинстве случаев опухоль четко ограничена. Часто обнаруживается капсулообразная прослойка соединительной ткани с плотной лимфатической тканью. Опухолевые клетки имеют овоидную или веретенообразную форму и часто образуют заполненные кровью полости. Типичны отложения гемосидерина. Могут встречаться гигантские клетки. При иммуногистохимическом анализе всегда обнаруживается виментин. Могут идентифицироваться актин, десмин, CD68, лизоцим и прочие антигены, тогда как эпителиальные и эндотелиальные антигены всегда отсутствуют.

### **3.3.12. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЗЕНХИМОМА (ЗММ)**

Злокачественные мезенхимомы представляет собой группу опухолей, существование которой ставится под сомнение. Известны немногочисленные серии случаев во взрослом возрасте, причем этот диагноз уже не используется и для взрослых. Для этих опухолей типична дивергентная мезенхимальная дифференцировка. Поскольку таковая часто обнаруживается при опухолях детского возраста, возникает вопрос, действительно ли такие опухоли бывают у детей. Типичные мезенхимальные опухоли детского возраста с дивергентной дифференцировкой – это злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН), рабдомиосаркома, эктомезенхимома и десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль (ДМКО).

### **3.3.13. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ РАБДОИДНАЯ ОПУХОЛЬ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (ЭКСТРАРЕНАЛЬНАЯ) (ЗРО)**

Эти опухоли сперва были описаны в качестве почечных в 1978 г. Затем опухоли сходной морфологической структуры были обнаружены и вне почек. Это высокоагрессивные опухоли, которые как при почечной, так и при экстраренальной локализации имеют очень неблагоприятный прогноз. Для этих опухолей типична классическая цитология клеток с округлыми внутрицитоплазматическими включениями промежуточных филаментов и крупными эксцентрически расположенными ядрами, которые имеют четко очерченную оболочку со светлым хроматином и одиночным большим ядрышком. Большая часть опухоли должна состоять из таких клеток. Иммуногистохимически клетки всегда экспрессируют виментин, а большинство из них – цитокератины или ЕМА, тогда как десмин, S-100 и НСЭ идентифицируются лишь в небольшом проценте опухолей. С молекулярно-генетической точки зрения известна мутация гена INI на хромосоме 22, которая обнаруживается как в экстраренальных, так и в почечных рабдоидных опухолях. Такое же генетическое изменение существует при так называемой атипичной тератоид-рабдоидной опухоли головного мозга.

Важно знать, что многие опухоли, включая рабдомиосаркому, могут в отдельных очагах содержать опухолевые клетки, напоминающие клетки рабдоидной опухоли. В таких случаях говорят о “рабдоидных признаках”. Эти признаки могут иметь значение для прогноза, так как было обнаружено, что при рабдомиосаркомах с рабдоидными признаками прогноз несколько хуже, чем при РМС без этих изменений. Однако это требует дальнейшего исследования на большем числе случаев.

### **3.3.14. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ ОБОЛОЧЕК ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ (ЗООПН) (СИНОНИМЫ: ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ШВАННОМА, НЕЙРОФИБРОСАРКОМА (НФС))**

Группа злокачественных опухолей оболочек периферических нервов представляет собой довольно гетерогенную группу злокачественных опухолей, которая включает в себя злокачественные варианты как шванном, так и нейрофибром. Так как при низкодифференцированных опухолях различить злокачественную шванному и нейрофибросаркому уже невозможно, такие злокачественные опухоли разумно включить в единую группу. В большинстве случаев это веретеночлеточные саркомы, которые могут иметь различную клеточность. Типична периваскулярная конденсация клеток. Иммуногистохимически в большинстве случаев наблюдается значительная очаговая позитивность в отношении невральных антигенов, особенно S-100, а также НСЭ. Существует эпителиоидный вариант ЗООПН.

У маленьких детей ЗООПН, в других литературных источниках также называвшаяся нейрофибросаркомой, может иметь лучший прогноз. Таким образом, возможно существование родства с инфантильной/ювенильной фибросаркомой.

### **3.3.15. МЕЛАНОТИЧЕСКАЯ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (RETINAL ANLAGE) (RAT)**

Меланотическая (пигментированная) нейроэктодермальная опухоль является редкой разновидностью опухолей, которая возникает почти исключительно в течение первого года жизни. Более 90% этих опухолей обнаруживается в области головы и шеи, особенно орофациальных костей, таких как верхняя и нижняя челюсти. Микроскопически обнаруживается бифазная структура с крупными кубоидными клетками, лежащими в центре клеточных “гнезд” и перемежающимися с мелкими, бедными цитоплазмой клетками. Между клеточными гнездами находится выраженная фиброзная ткань. В более крупных клетках часто встречаются отложения пигмента. При иммуногистохимическом

исследовании обнаруживается экспрессия GFAP, НСЭ, S-100, синаптофизина и НМВ-45. Крупные клетки дополнительно экспрессируют виментин, цитокератин и ЕМА.

В целом меланотическая нейроэктодермальная опухоль детского возраста считается доброкачественным новообразованием. Однако в 14–45% случаев возникают локальные рецидивы, а менее чем в 5% случаев обнаруживаются метастазы. Важно отличать эту опухоль от высокозлокачественных сарком, таких как опухоли семейства саркомы Юинга, и от нейробластомы.

### **3.3.16. СОСУДИСТЫЕ ОПУХОЛИ**

Сосудистые опухоли в детском и юношеском возрасте, как правило, встречаются в форме гемангиом или сосудистых мальформаций. Возможен агрессивный локальный рост, но часто встречается спонтанная регрессия. Злокачественные сосудистые опухоли очень редко возникают в этой возрастной группе.

#### **3.3.16.1. ГЕМАНГИОЭНДОТЕЛИОМА (ГЭ)**

Существуют различные формы гемангиоэндотелиомы. Так называемая капошиформная инфантильная гемангиоэндотелиома часто ассоциируется с синдромом Казабаха-Меррита и в основном локализуется в забрюшинном пространстве. Морфологически она характеризуется веретенообразными клетками. Возможна ли при этих опухолях локальная регрессия, до сих пор точно не показано. Метастазы неизвестны.

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома принадлежит к группе так называемых опухолей промежуточной злокачественности. Случаются локальные рецидивы, но метастатический потенциал низок. Опухоль характеризуется неправильной формы сосудистыми просветами с сильно выраженной эндотелиальной выстилкой. Часто наблюдаются интрацитоплазматические просветы, содержащие эритроциты.

#### **3.3.16.2. ГЕМАНГИОПЕРИЦИТОМА (ГП)**

Существование этой группы опухолей неоднократно ставилось под сомнение. При этих опухолях в типичных случаях наблюдаются четкие сосудистые просветы, окруженные мелкими округлыми клетками. Ретикулярные волокна в типичных случаях окружают отдельные клетки. Подобный характер роста обнаруживается в различных количествах при многочисленных лучше определенных опухолях, и поэтому диагноз гемангиоперицитомы должен ставиться только в случаях, когда исключены другие опухоли сходной структуры. По биологической сущности их относят к промежуточным между доброкачественными и злокачественными. Прогноз при инфантильной гемангиоперицитоме очень хороший [110], [111].

#### **3.3.16.3. АНГИОСАРКОМА (АС)**

Ангиосаркомы очень редки не только во взрослом возрасте, но и в особенности в детском и подростковом возрасте. Были описаны отдельные случаи в детском возрасте, связанные с ангиоматозом, наследственным фиброматозом или предшествующим облучением. Прогноз при них плохой [110], [111]. При этих опухолях наблюдаются сосудистые просветы резко неправильной формы и выраженный ядерный и клеточный полиморфизм эндотелиальных опухолевых клеток. В высокодифференцированных областях может отсутствовать атипия. При иммуногистохимическом исследовании в типичных случаях обнаруживается экспрессия CD31, антигена, связанного с фактором VIII, и тромбомодулина. Могут обнаруживаться виментин и иногда также цитокератин.



### 3.4. КЛАССИФИКАЦИЯ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ ПО СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

В последние десятилетия были разработаны различные схемы классификации сарком взрослого возраста по степени злокачественности. Как правило, они основаны на морфологических параметрах, таких как дифференцировка, митотическая активность и размеры некрозов. Схема определения степени злокачественности по Куандре (Coindre и др., 1986) является наиболее употребительной по всему миру и имеет хорошую прогностическую ценность для сарком взрослого возраста.

Группа по детской онкологии (POG) Соединенных Штатов Америки разработала специальную схему оценки степени злокачественности для сарком детского возраста (см. Схему 18), так как в этой возрастной группе саркомы имеют некоторые биологические особенности (Parham и др., 1995). В эту схему включены специфические прогностические параметры, известные для отдельных разновидностей. Некоторым типам опухолей самим по себе присваивается определенная степень злокачественности (грейд), потому что классические морфологические параметры для этих опухолей имеют лишь второстепенное значение. Кроме того, при различных опухолях учитывается возраст пациентов. Рабдомиосаркома в этой схеме не приведена, потому что для этих опухолей в крупных исследованиях имеются подробные риск-адаптированные концепции лечения. При саркомах, не относящихся к РМС, рекомендуется использовать как схему Куандре, так и схему POG для определения злокачественности.

Схема 18. Схема классификации сарком по степени злокачественности, предложенная Группой по детской онкологии (Pediatric Oncology Group, POG)

Степень 1	Степень 2	Степень 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Миксоидная, высокодифференцированная липосаркома</li> <li>• Глубоко расположенная взбухающая дерматофибросаркома</li> <li>• Миксоидная хондросаркома, внекостная</li> <li>• Высокодифференцированная лейомиосаркома</li> <li>• Высокодифференцированная ЗООПН</li> <li>• Высокодифференцированная злокачественная гемангиоперицитома</li> <li>• Инфантильная фибросаркома</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Все саркомы степени не 1 и не 3, удовлетворяющие следующим критериям: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 15 % некрозов</li> <li>• &lt; 5 митозов на 10 п/зр</li> <li>• ядерная атипия не выражена, опухоль не очень высокой клеточности</li> </ul> </li> <li>• Фибросаркома и злокачественная гемангиоперицитома у детей до 4 лет являются опухолями степени 2 (или 1) даже при более высокой клеточности и числе митозов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Плеоморфная липосаркома</li> <li><input type="checkbox"/> Мезенхимальная хондросаркома</li> <li><input type="checkbox"/> (Внекостная) остеосаркома</li> <li><input type="checkbox"/> Злокачественная тритон-опухоль</li> <li><input type="checkbox"/> Альвеолярная мягкотканная саркома</li> <li><input type="checkbox"/> Любая другая саркома <ul style="list-style-type: none"> <li>• не относящаяся к степеням 1 и 2</li> <li>• с некрозами &gt; 15%</li> <li>• &gt; 5 митозов на 10 п/зр</li> </ul> </li> </ul>

## 4. РИСК-СТРАТИФИКАЦИЯ

### 4.1. ЛОКАЛИЗОВАННАЯ РМС, ВНЕКОСТНАЯ СЮ/пПНЭО, СинСар И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ САРКОМА

Новое разбиение на группы риска в исследовании CWS-2002P означает дальнейшее уточнение риск-адаптации. Как указано в разделе 1.6, подробный анализ показал, что при РМС-подобных опухолях, наряду со степенью первоначальной резекции (стадия IRS), гистологией, локализацией и статусом лимфоузлов, для прогноза играют важную роль также возраст пациента и размер опухоли. Поэтому разбиение на группы низкого,

стандартного, высокого и очень высокого риска начиная с протокола CWS-2002P производится с учетом также размера опухоли и возраста пациента.

*Схема 19. Риск-стратификация в исследовании CWS-2002P для локализованных РМС-подобных опухолей: по гистологии, стадии IRS, состоянию лимфатических узлов, размеру опухоли и возрасту пациента (серым цветом выделены категории пациентов, которые были перемещены из группы высокого риска в группы стандартного и очень высокого риска)*

Группа риска	Гистология	Стадия IRS	Локализация	Статус л/у	Размер опухоли и возраст пациента
Низкий риск	благопр.	I	любая	N0	благопр.
Стандартный риск	благопр.	I	любая	N0	неблагопр.
	благопр.	II, III	благопр.	N0	любые
	благопр.	II, III	неблагопр.	N0	благопр.
Высокий риск	благопр.	II, III	благопр.	N1	благопр.
	благопр.	II, III	неблагопр.	N0 / N1	неблагопр.
	неблагопр.	I, II, III	любая	N0	любые
Очень высокий риск	неблагопр.	II, III	любая	N1	любые

\* По поводу определений благоприятной/неблагоприятной гистологии и локализации см. тж. Табл. 20.

*Схема 20. Факторы риск-стратификации для локализованных РМС-подобных опухолей*

<b>Гистология</b>	благопр.	Эмбриональная рабдомиосаркома (эРМС)
	неблагопр.	Альвеолярная рабдомиосаркома (аРМС) Внекостная саркома Юинга (СЮ) Периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО) Синовиальная саркома (СинСар) Недифференцированная саркома
<b>Послеоперационная стадия (IRS)</b>	I	Полное удаление опухоли
	II	Микроскопическая остаточная опухоль
	III	Макроскопическая остаточная опухоль
<b>Локализация</b>	благопр.	Орбита без инфильтрации кости Голова/шея, непараменингеальная Мочеполовая: мочевой пузырь/простата
	неблагопр.	Голова/шея, орбита с инфильтрацией кости, параменингеальная Мочеполовая: мочевой пузырь/простата Конечности Другие (грудная клетка, таз, туловище)
<b>Лимфоузлы</b>	N0	Без поражения регионарных л/у
	N1	Поражение регионарных л/у
<b>Размер опухоли / Возраст пациента</b>	благопр.	Возраст ≤ 10 лет <b>И</b> размер опухоли ≤ 5 см
	неблагопр.	Возраст > 10 лет <b>И/ИЛИ</b> размер опухоли > 5 см

## 4.2. ЛОКАЛИЗОВАННАЯ НЕ-РМС

Здесь речь идет о гетерогенной группе редких мягкотканых сарком детского и юношеского возраста. Концепция терапии должна основываться на гистологии, статусе

лимфоузлов и первичной резектабельности. Наш анализ показал, что значимым прогностическим фактором для не-РМС также является исходный размер опухоли, но не возраст пациента. Впервые с этой точки зрения проведена единообразная стратификация в отношении терапии (см. также главу 6, стр. 42). Особое положение занимают злокачественная рабдоидная опухоль и десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль. Злокачественная рабдоидная опухоль считается вполне чувствительной к химиотерапии, однако связана с высоким риском рецидива и характеризуется очень неблагоприятным прогнозом (пятилетняя выживаемость около 19%). Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль также химиочувствительна, однако пятилетняя выживаемость составляет только 25%.

*Схема 21. Риск-стратификация в исследовании CWS-2002P для не-РМС-подобных опухолей*

Группа риска	Гистология	Статус л/у	Стадия IRS	Исходный размер опухоли
Низкий риск	любая, кроме ЗРО и ДМКО *	N0	I	≤ 5 см
Стандартный риск		N0	I	> 5 см
		N0	II	любой
		N0	III	≤ 5 см
Высокий риск	ЗРО / ДМКО*	N0 / N1	I - III	любой
	любая	N0	III	> 5 см
	любая	N1	I - III	любой
Очень высокий риск	любая	N0 / N1	IV	любой

\* ЗРО (злокачественная рабдоидная опухоль), ДМКО (мелко-круглоклеточная опухоль)

*Схема 22. Факторы риск-стратификации для локализованных не-РМС*

Гистология	неблагопр.	Злокачественная рабдоидная опухоль (ЗРО) Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль (ДМКО)
Послеоперационная стадия (IRS)	I	Полное удаление опухоли
	II	Микроскопическая остаточная опухоль
	III	Макроскопическая остаточная опухоль
Лимфоузлы	N0	Нет поражения регионарных лимфоузлов
	N1	Поражение регионарных лимфоузлов
Исходный размер опухоли	благопр.	размер опухоли ≤ 5 см
	неблагопр.	размер опухоли > 5 см

## 5. ТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ РМС, ВНЕКОСТНОЙ СЮ/ППНЭО, СинСар И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ САРКОМЕ

### 5.1. ХИМИОТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ РМС-ПОДОБНЫХ ОПУХОЛЯХ

Стратификация, касающаяся химиотерапии, производится по группам низкого, стандартного и высокого риска; также выделяют группу очень высокого риска (см. тж. раздел 4.1, стр. 33).

Перед началом фазы терапии (блока химиотерапии) должны быть соблюдены следующие условия:

- Достаточно удовлетворительное общее состояние

- Отсутствие серьезных инфекций
- Отсутствие серьезных дисфункций органов (см. стр. 80)
- Нормальные результаты ЭхоКГ перед блоком терапии с адриамицином
- Достаточно удовлетворительные гематологические показатели:
  1. Лейкоциты > 2000/мкл
  2. Гранулоциты > 500/мкл
  3. Тромбоциты > 100 000/мкл

В противном случае терапию необходимо отложить до выполнения этих условий.

### 5.1.1. ГРУППА НИЗКОГО РИСКА

Группа низкого риска определяется как группа с благоприятной гистологией, группой IRS I, N0, возрастом пациента  $\leq 10$  лет и размером опухоли  $\leq 5$  см.

*Схема 23. Обзор терапии пациентов из группы низкого риска*

*Схема 24. Обзор блока терапии VA*

День	Актиномицин D	Винкристин	Дата
1	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	
8		1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	
15		1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	
22	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	
$\Sigma$	3 мг/м <sup>2</sup>	6 мг/м <sup>2</sup>	

Винкристин 1.5 мг/м<sup>2</sup> в форме болюсной в/в инъекции в 1 день недель 1, 2, 3 и 4 в ходе блока. Не превышать максимальной разовой дозы, равной 2 мг VCR.

Актиномицин D 1.5 мг/м<sup>2</sup> в форме болюсной в/в инъекции в 1 день недель 1 и 4 в ходе блока. Не превышать максимальной разовой дозы, равной 2 мг AMD.

Рекомендуется противорвотная терапия доступными антагонистами серотониновых рецепторов.

Эта группа пациентов получает 4 блока химиотерапии в виде комбинации винкристина и актиномицина D, причем актиномицин D дается в первую и четвертую недели. Затем следует перерыв в терапии на 2 недели и аналогичный блок терапии с 7 по 10 неделю, потом с 13 по 16 и с 19 по 22 недели. Доза винкристина составляет 1.5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная абсолютная величина 2 мг) при в/в введении в форме медленной болюсной инъекции (возможно, короткой инфузии около 10 мин), а доза актиномицина D составляет 1.5 мг/м<sup>2</sup> (максимальная абсолютная величина 2 мг) при в/в введении в форме медленной болюсной инъекции. Таким образом, общая продолжительность терапии составляет 22 недели и соответствует таковой в исследовании CWS-96.

### 5.1.2. ГРУППА СТАНДАРТНОГО РИСКА

Группа стандартного риска определяется следующим образом: благоприятная гистология, группа IRS I–III, статус N0, благоприятные или неблагоприятные возраст пациента и размер опухоли. Исключением являются пациенты с благоприятной гистологией, группой IRS I, статусом лимфоузлов N0, возрастом пациентов  $\leq 10$  лет и размером опухоли  $\leq 5$  см, которые относятся к группе низкого риска.

*Схема 25. Обзор терапии пациентов из группы стандартного риска*

Схема 26. Блок терапии I<sup>2</sup>VA

День	Ифосфамид	Актиномицин D	Винкристин	Месна	Дата
1	3000 мг/м <sup>2</sup> (инфузия 3 ч)	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	3000 мг/м <sup>2</sup> /сут	
2	3000 мг/м <sup>2</sup> (инфузия 3 ч)			3000 мг/м <sup>2</sup> /сут	
3				3000 мг/м <sup>2</sup> /сут	
8			1.5 мг/м <sup>2</sup> (только блоки 1 и 2)		
15			1.5 мг/м <sup>2</sup> (только блоки 1 и 2)		
Σ	6000 мг/м <sup>2</sup>	1.5 мг/м <sup>2</sup>	4.5 мг/м <sup>2</sup> (блоки 1 и 2), 1.5 мг/м <sup>2</sup> (блоки 3-9)		

**Ифосфамид (IFO):** 3000 мг/м<sup>2</sup> ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в 1 и 2 дни блока. Параллельное введение месны 3000 мг/м<sup>2</sup>/сут длительной инфузией до момента времени через 48 ч после окончания инфузии IFO. При этом количество, эквивалентное 20% дозы ифосфамида, должно вводиться в ходе начального болюсного введения. Предусмотрена в/в гидратация (с месной) по меньшей мере 2500 мл/м<sup>2</sup>/сут, начиная как минимум за 3 часа до и заканчивая как минимум через 48 ч после введения IFO.

**Винкристин (VCR):** 1.5 мг/м<sup>2</sup> в форме медленной болюсной в/в инъекции в 1 день блока. Дополнительная винкристиновая интенсификация в дни 8 и 15 только в ходе двух первых терапевтических блоков. Не превышать максимальной разовой дозы, равной 2 мг VCR.

**Актиномицин D (AMD)** 1.5 мг/м<sup>2</sup> в форме медленной болюсной в/в инъекции в 1 день блока. Не превышать максимальной разовой дозы, равной 2 мг AMD.

Рекомендуется противорвотная терапия доступными антагонистами серотониновых рецепторов.

Вся группа стандартного риска получает первые 4 блока химиотерапии I<sup>2</sup>VA, элементами которых являются ифосфамид, актиномицин D и винкристин. Ифосфамид (3000 мг/м<sup>2</sup>) вводится в виде 3-часовой инфузии в дни 1 и 2 каждого блока. Параллельно проводится гидратация и длительная инфузия месны (3000 мг/м<sup>2</sup>/день), которая заканчивается через 48 ч после окончания введения ифосфамида. Актиномицин D (1.5 мг/м<sup>2</sup>, максимальная абсолютная доза 2 мг) и винкристин (1.5 мг/м<sup>2</sup>, максимальная абсолютная доза 2 мг) вводятся в день 1 каждого блока. На неделях 2, 3, 5 и 6 проводится винкристиновая интенсификация, каждый раз с дополнительным введением винкрестина в день 1. После этого винкристиновая интенсификация не проводится (блок 3), поэтому после блока имеет место двухнедельный перерыв в терапии.

Схема 27. Блок терапии VA I(модифицированный блок VA)

День	Актиномицин D	Винкристин	Дата
1	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	
(8) только блоки 5 и 6		1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	
(15)		1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	

только блоки 5 и 6			
(22)	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	
только блоки 5 и 6			
Σ	3 мг/м <sup>2</sup> (блоки 5 и 6) 1.5 мг/м <sup>2</sup> (блок 7)	6 мг/м <sup>2</sup> (блоки 5 и 6) 1.5 мг/м <sup>2</sup> (блок 7)	

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м<sup>2</sup> в форме медленной болюсной в/в инъекции в 1 день недель 1, 2, 3 и 4 в ходе блока, однако в ходе последнего (7-го) блока не вводить в недели 2, 3 и 4. Не превышать максимальной разовой дозы, равной 2 мг VCR.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м<sup>2</sup> в форме медленной болюсной в/в инъекции в 1 день недель 1 и 4 в ходе блока, однако в ходе последнего (7-го) блока не вводить в 4 неделю. Не превышать максимальной разовой дозы, равной 2 мг AMD.

Рекомендуется противорвотная терапия доступными антагонистами серотониновых рецепторов.

После цикла химиотерапии (неделя 9) проводится оценка **оценка ответа**, которая необходима для принятия решения как о дальнейших хирургически-радиотерапевтических мерах, так и о продолжении химиотерапии при неблагоприятном ответе (см. тж. стр. 106).

**Начиная с 5-го блока терапии группа стандартного риска** подразделяется на две терапевтические группы в зависимости от достижения ремиссии и локализации опухоли:

1. Пациенты с неблагоприятной локализацией и любым статусом ремиссии, а также пациенты с благоприятной локализацией, которые не вошли в полную ремиссию к блоку 5 благодаря местному лечению и химиотерапии, получают еще 5 блоков I<sup>2</sup>VA с теми же дозировками, что и в первых четырех блоках, но только без винкристиновой интенсификации.
2. Пациенты с благоприятной локализацией и в ремиссии, а также пациенты с исходной стадией I (IRS) начиная с 5 блока терапии получают три блока VA I, состоящих из винкристина и актиномицина D. Отметим, что в ходе третьего блока VA I, в отличие от схемы VA, терапия актиномицином D и введение винкристина заканчиваются в день 1 (см. Схему 27).

Общая продолжительность терапии для этой группы риска составляет, как и в предшествующем исследовании, 25 недель. Однако при этом для части пациентов доза ифосфамида снижается по сравнению с исследованием CWS-96 с 54 г/м<sup>2</sup> до 36 мг/м<sup>2</sup>.

### 5.1.3. ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА

Группа высокого риска определяется следующим образом:

- Благоприятная гистология, группа IRS II или III, благоприятная локализация, N1, благоприятные возраст пациента и размер опухоли, или
- Благоприятная гистология, группа IRS II или III, неблагоприятная локализация, N0/N1, неблагоприятные возраст пациента и размер опухоли, или
- Неблагоприятная гистология, группа IRS II/III и N0.

Пациенты с неблагоприятной гистологией, IRS I–III и N1 включаются в группу очень высокого риска и должны получать лечение согласно протоколу для стадии IV.

Группа высокого риска должна получать интенсивную химиотерапию в течение 25 недель по схеме VAIA III, после которой дополнительно проводится поддерживающая терапия в течение 6 месяцев. **Исключением является терапия синовиальной саркомы**, при

которой в случае полного удаления или удаления с микроскопической остаточной опухолью (IRS I или II) применяются только 6 блоков химиотерапии. Напротив, в случае макроскопической остаточной опухоли (IRS III) следует использовать рекомендации по терапии для группы высокого риска. В любом случае дополнительно к химиотерапии VAIA III применяется поддерживающая терапия.

### 5.1.3.1. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ VAIA III

Схема 28. Обзор терапии пациентов из группы высокого риска (VAIA III)  
[схема]

\* При одновременном облучении не вводить адриамицин.

Схема 29. Блок терапии I<sup>2</sup>VA

День	Ифосфамид	Актиномицин D	Винкристин	Месна	Дата
1	3000 мг/м <sup>2</sup> (инфузия 3 ч)	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	3000 мг/м <sup>2</sup>	
2	3000 мг/м <sup>2</sup> (инфузия 3 ч)			3000 мг/м <sup>2</sup>	
3				3000 мг/м <sup>2</sup>	
8			1.5 мг/м <sup>2</sup> (только блок 2)		
15			1.5 мг/м <sup>2</sup> (только блок 2)		
Итого	6000 мг/м <sup>2</sup>	1.5 мг/м <sup>2</sup>	4.5 мг/м <sup>2</sup> (блок 2) 1.5 мг/м <sup>2</sup> (блоки 5,7,8,9)		

**Ифосфамид (IFO):** 3000 мг/м<sup>2</sup> ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в 1 и 2 дни блока. Параллельное введение месны 3000 мг/м<sup>2</sup>/сут длительной инфузией до момента времени через 48 ч после окончания инфузии IFO. При этом количество, эквивалентное 20% дозы ифосфамида, должно вводиться в ходе начального болюсного введения.

Предусмотрена в/в гидратация (с месной) в количестве по меньшей мере 2500 мл/м<sup>2</sup>/сут, начиная как минимум за 3 часа до и заканчивая как минимум через 48 ч после введения IFO.

**Винкристин (VCR):** 1.5 мг/м<sup>2</sup> в форме медленной болюсной в/в инъекции в 1 день блока. Дополнительная винкристиновая интенсификация в дни 8 и 15 только в ходе терапевтического блока 2. Не превышать максимальной разовой дозы, равной 2 мг VCR.

**Актиномицин D (AMD):** 1.5 мг/м<sup>2</sup> в форме медленной болюсной в/в инъекции в 1 день блока. Не превышать максимальной разовой дозы, равной 2 мг AMD.

Рекомендуется противорвотная терапия доступными антагонистами серотониновых рецепторов.

Схема 30. Блок терапии I<sup>2</sup>VAd

День	Ифосфамид	Адриамицин	Винкристин	Месна	Дата
1	3000 мг/м <sup>2</sup> (инфузия 3 ч)	2 x 20 мг/м <sup>2</sup> (инфузия по 3 ч)	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	3000 мг/м <sup>2</sup> /день	
2	3000 мг/м <sup>2</sup> (инфузия 3 ч)	2 x 20 мг/м <sup>2</sup> (инфузия по 3 ч)		3000 мг/м <sup>2</sup> /день	

3				3000 мг/м <sup>2</sup> /день	
8			1.5 мг/м <sup>2</sup> (только блок 1)		
15			1.5 мг/м <sup>2</sup> (только блок 1)		
Итого	6000 мг/м <sup>2</sup>	80 мг/м <sup>2</sup>	4.5 мг/м <sup>2</sup> (блок 1) 1.5 мг/м <sup>2</sup> (блоки 3, 4 и 6)		

Ифосфамид (IFO):	3000 мг/м <sup>2</sup> ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в 1 и 2 дни блока. Параллельное введение месны 3000 мг/м <sup>2</sup> /сут длительной инфузией до момента времени через 48 ч после окончания инфузии IFO. При этом количество, эквивалентное 20% дозы ифосфамида, должно вводиться в ходе начального болюсного введения. Предусмотрена в/в гидратация (с месной) по меньшей мере 2500 мл/м <sup>2</sup> /сут, начиная как минимум за 3 часа до и заканчивая как минимум через 48 ч после введения IFO.
Винкристин (VCR):	1.5 мг/м <sup>2</sup> в форме медленной болюсной в/в инъекции в 1 день блока. Первый блок дополнительно интенсифицируется 1.5 мг/м <sup>2</sup> VCR в дни 8 и 15. Не превышать максимальной разовой дозы, равной 2 мг VCR.
Адриамицин (ADR):	Адриамицин вводится в дозе 40 мг/м <sup>2</sup> в/в в виде двух разовых доз с интервалом в 12 ч, инфузия по 3 ч в 1 и 2 дни.

Вплоть до данного переходного протокола в рамках общеевропейской исследовательской концепции группа высокого риска, переопределенная согласно ранее упомянутым критериям, получала лечение согласно **терапевтической схеме VAIA III**. Чтобы отличить от схемы VAIA, использованной в предшествующих исследованиях, новый терапевтический режим был обозначен как VAIA III.

Терапия состоит из 4 блоков I<sup>2</sup>VAd с элементами ифосфамид/винкристин/адриамицин (блоки 1, 3, 4, 6) и 5 блоков I<sup>2</sup>VA с элементами ифосфамид/винкристин/актиномицин D (блоки 2, 5, 7, 8, 9). После них проводится поддерживающая терапия в течение 6 месяцев.

**Дозировка ифосфамида** составляет 3 г/м<sup>2</sup> в каждый из двух идущих подряд дней, что в сумме составляет 6 г/м<sup>2</sup> на блок. Ифосфамид (3000 мг/м<sup>2</sup>) вводится в виде 3-часовой инфузии в дни 1 и 2 каждого блока. Параллельно проводится длительная инфузия месны (3000 мг/м<sup>2</sup>/день) до момента времени через 48 ч после окончания введения ифосфамида.

**Разовая дозировка винкристина** составляет 1.5 мг/м<sup>2</sup>, причем в ходе начальной фазы терапии, до 6-й недели включительно, винкристин дополнительно вводится раз в неделю в той же дозе, так что для первых двух блоков терапии кумулятивная доза винкристина составляет 4.5 мг/м<sup>2</sup>. Ранняя винкристиновая интенсификация проводится только в первых двух блоках первого цикла химиотерапии, так что начиная с 3-го блока между блоками терапии всегда есть перерыв в 2 недели.

**Дозировка адриамицина** составляет 2 раза по 20 мг/м<sup>2</sup> в течение 2 дней, то есть 80 мг/м<sup>2</sup> на блок. Во втором блоке вместо адриамицина вводится **актиномицин D** в дозе 1.5 мг/м<sup>2</sup> в форме медленной в/в инъекции, а в третьем блоке первого цикла VAIA III снова вводится адриамицин в прежней дозе 40 мг/м<sup>2</sup> в течение 2 дней подряд. При удовлетворительном ответе этот цикл терапии повторяется в рамках блоков 4–6. Таким образом, суммарная кумулятивная доза адриамицина после 2 циклов химиотерапии составляет 320 мг/м<sup>2</sup>. В последнем цикле терапии адриамицин полностью исключается. Терапия проводится с использованием только комбинации ифосфамида, винкристина и актиномицина D (I<sup>2</sup>VA).



Для общеевропейского исследования и разработки общей исследовательской концепции необходимо исследовать инициальную терапию с рандомизацией по антрациклину дополнительно к комбинации ифосфамида, винкристина и актиномицина D. Однако сначала, как уже упоминалось, необходимо провести исследование фазы 2 для проверки токсичности новой четверной комбинации. Это исследование фазы 2 в настоящее время проводится группой SIOP и итальянской группой.

После цикла химиотерапии (неделя 9) проводится **оценка ответа**, которая необходима для принятия решения как о дальнейших хирургически-радиотерапевтических мерах, так и о продолжении химиотерапии при неблагоприятном ответе (см. тж. ответ на химиотерапию, стр. 106). Пациенты, у которых после 9 недель химиотерапии объем опухоли сократился менее чем на 50%, будут получать химиотерапию второй линии. Эта **химиотерапия второй линии (SL-TECC II)** состоит из химиотерапевтической комбинации „топотекан плюс карбоплатин“, чередующейся с комбинациями „циклофосфамид плюс топотекан“ и „карбоплатин плюс VP-16“; также используются хирургические меры и лучевая терапия. Подробное описание этой терапии второй линии см. в главе 7, стр. 47.

### 5.1.3.2. ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

*Схема 31. Обзор поддерживающей терапии*

*Схема 32. Блок терапии E – CYC / VBL*

Циклофосфамид (CYC):	Ежедневно 50 мг/м <sup>2</sup> /сут перорально с большим количеством жидкости, 2 приема в сутки в течение 3 недель.
Винбластин (VBL):	3 мг/м <sup>2</sup> в/в болюсное введение в 1-й день блока.

Рекомендуется противорвотная терапия доступными антагонистами серотониновых рецепторов.

Так называемая поддерживающая терапия (E-CYC/VBL) для группы высокого риска производится в период времени от 6 месяцев до года после момента начала терапии. При этом ежедневно принимается циклофосфамид (эндоксан) в дозировке 2 раза в день по 25 мг/м<sup>2</sup>, а винбластин – еженедельно в/в в дозировке 3 мг/м<sup>2</sup>. После 3 недель в терапии делается недельный перерыв, так что в общей сложности за 6 месяцев производится 7 циклов, состоящих из перорального циклофосфамида в течение 3 недель в сочетании с тремя еженедельными введениями винбластина.

*Схема 33. Контрольные критерии при поддерживающей терапии*

Критерии:	Контроль:
<ul style="list-style-type: none"> <li>Лейкоциты &lt; 1500/мкл или тромбоциты &lt; 50 000/мкл: прекратить введение VBL</li> <li>Лейкоциты &lt; 1000/мкл: прервать терапию, продолжить при уровне лейкоцитов &gt; 2500/мкл и тромбоцитов &gt; 100 000/мкл</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Анализ мочи с помощью индикаторных полосок еженедельно</li> <li>ОАК без лейкоцитарной формулы еженедельно</li> <li>Печеночные и почечные пробы, общий белок ежемесячно</li> <li>Клинический осмотр и документация</li> </ul>

## 5.2. ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Роль интратекальной терапии невозможно оценить на основе данных CWS. Действенность препаратов, в настоящее время используемых для интратекальной терапии, при лечении мягкотканых сарком с поражением ЦНС пока не доказана. Однако при **параменингеальных опухолях с поражением цереброспинальной жидкости** наблюдалось по крайней мере снижение числа опухолевых клеток, поэтому показания к интратекальной терапии в CWS-2002P также должны остаться неизменными.

Схема 34. Тройная интратекальная терапия

ТРОЙНАЯ ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	
Препараты:	Алексан, МТХ, преднизон и/т
Дозировка:	<b>см. таблицу ниже</b>
Момент времени:	<b>в день 1 каждой из первых недель,</b> Продолжительность зависит от результатов анализа ликвора

ОСТОРОЖНО: Кумулятивная токсичность при одновременной ЛТ!

Схема 35. Дозировки тройной интратекальной терапии соответственно возрасту

Возраст	Алексан	МТХ	Преднизолон
< 1 года	16 мг	6 мг	4 мг
≥1 и < 2 лет	20 мг	8 мг	6 мг
≥ 2 < 3 лет	26 мг	10 мг	8 мг
≥ 3 лет	30 мг	12 мг	10 мг

В качестве альтернативы для начальной интратекальной терапии при положительном анализе ликвора на опухолевые клетки может использоваться тиотепа:

Схема 36. Интратекальная терапия тиотепой

ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТИОТЕПОЙ	
Препарат:	<b>тиотепа и/т</b>
Дозировка:	<b>5 мг/м<sup>2</sup></b>
Момент времени:	<b>в день 1 каждой из первых недель,</b> Продолжительность зависит от результатов анализа ликвора

ОСТОРОЖНО: Кумулятивная токсичность при одновременной ЛТ!

## 6. ТЕРАПИЯ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ «НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ» САРКОМАХ

### 6.1. ВВЕДЕНИЕ

В исследованиях CWS-81, 86, 91 и 96 было зарегистрировано 582 пациента с мягкоткаными саркомами, которые не относились к рабдомиосаркомам. При этом среди них можно было выделить такие, которые мы называем РМС-подобными саркомами и которые обладают чувствительностью к химиотерапии (по поводу терапии см. стр. 35), и такие, которые мы относим к не-РМС-подобным саркомам и которые нечувствительны

или умеренно чувствительны к химиотерапии. Группа не-РМС-подобных опухолей включает в себя опухоли с сильно различающимся гистогенезом и различающимся биологическим поведением. Эти опухоли до сих пор лечились по-разному, а не согласно единой строгой терапевтической концепции. Несмотря на это, обработка данных о пациентах позволяет сделать некоторые выводы. Бессобытийная выживаемость и выживаемость показаны на Схемах 37 и 38.

*Схема 37. Бессобытийная выживаемость при не-РМС-подобных опухолях в исследованиях CWS с 81 по 96*

*Схема 38. Выживаемость при не-РМС-подобных опухолях в исследованиях CWS с 81 по 96*

При этом речь идет прежде всего о следующих редких мягкотканых саркомах (см. также описание опухолей в разделе «CWS-группа опухолей, не-РМС-подобные опухоли», стр. 26):

- Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) / ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (АФГ)
- Лейомиосаркома (ЛМС)
- Альвеолярная мягкотканная саркома (АМГТС)
- Светлоклеточная саркома (СКС)
- Липосаркома (ЛПС)
- Фибросаркома (ФС) / врожденная фибросаркома (вФС)
- Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН): нейрофибросаркома (НФС) и злокачественная шваннома
- Внекостная хондросаркома (ВХС): мезенхимальная и миксоидная хондросаркома
- Сосудистые саркомы: гемангиоэндотелиома (ГЭ), гемангиоперицитомы (ГП), ангиосаркома (АС)
- Эпителиоидная саркома (ЭС)
- Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль (ДМКО)
- Злокачественная рабдоидная опухоль (ЗРО)
- Злокачественная мезенхимомы (ЗММ)
- Меланотическая нейроэктодермальная опухоль детского возраста (Retina-Anlage) (RAT)
- Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМФО) / воспалительная миофибробластическая саркома (ВМФС)

Хотя эти опухоли редки, все же в ходе прошедших CWS-исследований удалось зарегистрировать, проанализировать и опубликовать данные по относительно большому числу пациентов (самое большое число таких пациентов в литературе). Чувствительность этих опухолей к химиотерапии нельзя однозначно охарактеризовать. Злокачественные рабдоидные опухоли, безусловно, чувствительны к химиотерапии, однако, несмотря на эту чувствительность, они характеризуются очень высоким риском рецидива и очень неблагоприятным прогнозом. Группа пациентов с умеренной или негарантированной чувствительностью к химиотерапии включает в себя пациентов с сосудистыми саркомами, липосаркомой и частично нейрофибросаркомой. Анализ 22 пациентов с нейрофибросаркомой показал в 40% случаев хороший ответ на химиотерапию. Ответ на химиотерапию также наблюдается в некоторых случаях злокачественной фиброзной гистиоцитомы и лейомиосаркомы.

С точки зрения прогноза различают 3 группы пациентов. При не-РМС-подобных опухолях на благоприятный прогноз с шансами на выживание около 80% могут рассчитывать пациенты со злокачественной фиброзной гистиоцитомой, лейомиосаркомой и

альвеолярной мягкотканной саркомой. К неблагоприятной группе относятся мезенхимальная хондросаркома, эпителиоидная саркома, светлоклеточная саркома, злокачественная рабдоидная опухоль, а также десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль. Средние шансы на излечение (около 50%) имеют пациенты с сосудистыми саркоматами и фибросаркоматами. На основе многопараметрического анализа установлено, что прогностическое значение имеют гистология, первоначальный размер опухоли, первичная резектабельность, статус лимфоузлов, а также проведение лучевой терапии (см. тж. раздел 1.6 и главу 4). Насколько для стратификации терапии можно использовать гистологическую степень злокачественности, пока неясно.

## **6.2. ГРУППА НИЗКОГО РИСКА**

Группа низкого риска включает в себя локализованные опухоли с микроскопически полной резекцией (группа IRS I) и максимальным линейным размером опухоли, меньшим или равным 5 см. Эти пациенты не должны получать никакой дальнейшей терапии. Исключение – злокачественные рабдоидные опухоли и десмопластические круглоклеточные опухоли, при которых и в этой группе показана химиотерапия.

## **6.3. ГРУППА СТАНДАРТНОГО РИСКА**

В эту группу попадают все пациенты из группы IRS I с размером опухоли более 5 см и л/у статусом N0, пациенты из группы IRS II и статусом N0, а также пациенты из группы IRS III с размером опухоли, меньшим либо равным 5 см, и статусом N0. Этим пациентам показана лучевая терапия в дозе 44.8 Гр. Может ли гистопатологическая степень злокачественности быть фактором стратификации химиотерапии для этой группы пациентов, еще требуется проверить на достаточной выборке пациентов. Не исключено, что будет возможность провести такую проверку в рамках общеевропейского исследования. В рамках данного промежуточного протокола эти пациенты сначала не получают химиотерапию.

## **6.4. ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА**

В группу высокого риска включаются все пациенты, у которых даже радикальные хирургические меры не позволяют провести первичное удаление без макроскопической остаточной опухоли и первоначальная величина опухоли превышает 5 см. Кроме того, она включает в себя всех пациентов с поражением лимфоузлов, а также всех пациентов со злокачественной рабдоидной опухолью или с десмопластической мелко-круглоклеточной опухолью. Эти пациенты должны получать неоадьювантную или адьювантную химиотерапию в соответствии со схемой терапии для РМС-подобных опухолей группы высокого риска (VAIA III), однако только пациенты со злокачественной рабдоидной опухолью или с десмопластической мелко-круглоклеточной опухолью должны получать поддерживающую терапию. Показана лучевая терапия, которая должна проводиться в гиперфракционированном и ускоренном режиме в дозе 44.8 Гр.

## **6.5. ОБЗОР ТЕРАПИИ НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

*Схема 39. Обзор терапии не-РМС-подобных опухолей*

## **6.6. ТЕРАПИЯ НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ САРКОМ В ГРУППЕ ВЫСОКОГО РИСКА**

Химиотерапия в группе высокого риска при не-РМС-подобных опухолях соответствует терапии в группе высокого риска при РМС-подобных опухолях (VAIA III). Терапия состоит из 4 блоков I<sup>2</sup>VAd с ифосфамидом / винкристином / адриамицином (блоки 1, 3, 4,

б) и 5 блоков I<sup>2</sup>VA с ифосфамидом / винкристином / актиномицином D (блоки 2, 5, 7, 8, 9). В противоположность химиотерапии РМС-подобных опухолей после интенсивной химиотерапии не-РМС-подобных опухолей не проводится поддерживающая терапия. Исключение здесь делается для десмопластических мелко-круглоклеточных опухолей (ДМКО) и злокачественных рабдоидных опухолей (ЗРО). При этих опухолях должна осуществляться поддерживающая терапия.

*Схема 40. Обзор терапии в группе высокого риска (VAIA III)*

Перед началом фазы терапии (блока химиотерапии) должны быть выполнены следующие условия:

- Достаточно удовлетворительное общее состояние
- Отсутствие серьезных инфекций
- Отсутствие серьезных дисфункций органов (см. стр. 80)
- Нормальные результаты ЭхоКГ перед блоком терапии с адриаамицином
- Достаточно удовлетворительные гематологические показатели:

**1. Лейкоциты > 2000/мкл**

**2. Гранулоциты > 500/мкл**

**3. Тромбоциты > 100 000/мкл**

В противном случае терапию следует отложить до сих пор, пока не будут выполнены эти условия.

*Схема 41. Блок терапии I<sup>2</sup>VA*

День	Ифосфамид	Актиномицин D	Винкристин	Месна	Дата
1	3000 мг/м <sup>2</sup> (инфузия 3 ч)	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	3000 мг/м <sup>2</sup>	
2	3000 мг/м <sup>2</sup> (инфузия 3 ч)			3000 мг/м <sup>2</sup>	
3				3000 мг/м <sup>2</sup>	
8			1.5 мг/м <sup>2</sup> (только блок 2)		
15			1.5 мг/м <sup>2</sup> (только блок 2)		
Итого	6000 мг/м <sup>2</sup>	1.5 мг/м <sup>2</sup>	4.5 мг/м <sup>2</sup> (блок 2) 1.5 мг/м <sup>2</sup> (блоки 5,7,8,9)		

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м<sup>2</sup> ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в 1 и 2 дни блока. Параллельное введение месны 3000 мг/м<sup>2</sup>/сут длительной инфузией до момента времени через 48 ч после окончания инфузии IFO. При этом количество, эквивалентное 20% дозы ифосфамида, должно вводиться в ходе начального болюсного введения. Предусмотрена в/в гидратация (с месной) в количестве по меньшей мере 2500 мл/м<sup>2</sup>/сут, начиная как минимум за 3 часа до и заканчивая как минимум через 48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м<sup>2</sup> в форме медленной болюсной в/в инъекции в 1 день блока. Дополнительная винкристиновая интенсификация в дни 8 и 15 только в ходе терапевтического блока 2. Не превышать максимальной разовой

дозы, равной 2 мг VCR.  
 Актиномицин D 1.5 мг/м<sup>2</sup> в форме медленной болюсной в/в инъекции в 1 день блока. Не (AMD): превышать максимальной разовой дозы, равной 2 мг AMD.

Рекомендуется противорвотная терапия доступными антагонистами серотониновых рецепторов.

Схема 42. Блок терапии I<sup>2</sup>VAd

День	Ифосфамид	Адриамицин	Винкристин	Месна	Дата
1	3000 мг/м <sup>2</sup> (инфузия 3 ч)	2 x 20 мг/м <sup>2</sup> (инфузия по 3 ч)	1.5 мг/м <sup>2</sup> (болюс)	3000 мг/м <sup>2</sup> /день	
2	3000 мг/м <sup>2</sup> (инфузия 3 ч)	2 x 20 мг/м <sup>2</sup> (инфузия по 3 ч)		3000 мг/м <sup>2</sup> /день	
3				3000 мг/м <sup>2</sup> /день	
8			1.5 мг/м <sup>2</sup> (только блок 1)		
15			1.5 мг/м <sup>2</sup> (только блок 1)		
Итого	6000 мг/м <sup>2</sup>	80 мг/м <sup>2</sup>	4.5 мг/м <sup>2</sup> (блок 1) 1.5 мг/м <sup>2</sup> (блоки 3, 4 и 6)		

Ifosfamid (IFO): 3000 мг/м<sup>2</sup> ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в 1 и 2 дни блока. Параллельное введение месны 3000 мг/м<sup>2</sup>/сут длительной инфузией до момента времени через 48 ч после окончания инфузии IFO. При этом количество, эквивалентное 20% дозы ифосфамида, должно вводиться в ходе начального болюсного введения. Предусмотрена в/в гидратация (с месной) в количестве по меньшей мере 2500 мл/м<sup>2</sup>/сут, начиная как минимум за 3 часа до и заканчивая как минимум через 48 ч после введения IFO.

Vincristin (VCR): 1.5 мг/м<sup>2</sup> в форме медленной болюсной в/в инъекции в 1 день блока. В ходе первого блока проводится интенсификация в дни 8 и 15 путем дополнительного введения 1.5 мг/м<sup>2</sup> винкристина. Не превышать максимальной разовой дозы, равной 2 мг VCR. 1

Adriamycin (ADR): Адриамицин вводится в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> в/в в виде двух разовых доз с интервалом в 12 ч, инфузия по 3 ч в дни 1 и 2.

После цикла химиотерапии (неделя 9) проводится **оценка ответа**, которая необходима для принятия решения как о дальнейших хирургически-радиотерапевтических мерах, так и о продолжении химиотерапии при неблагоприятном ответе (см. тж. стр. 106). Для пациентов, у которых после 9 недель химиотерапии наблюдается недостаточный ответ на химиотерапию, будет рассматриваться вопрос о радикальной операции или, возможно, химиотерапии второй линии. Эта **химиотерапия второй линии (SL-TECC I)** состоит из химиотерапевтической комбинации „топотекан плюс карбоплатин“, чередующейся с комбинациями „циклофосфамид плюс топотекан“ и „карбоплатин плюс VP-16“; при этом также используются хирургические меры и лучевая терапия. Подробное описание этой терапии второй линии см. в главе 7, стр. 47. Рекомендуется консультация с Исследовательским центром.

## 6.7. ОПЕРАЦИЯ

В целом местное лечение не-РМС-подобных опухолей следует тем же принципам, что и при РМС-подобных опухолях (см. главы 10–12).

Однако при не-РМС-подобных опухолях операция имеет решающее значение для локального контроля, и поэтому уже при планировании операции должны рассматриваться, с одной стороны, все возможности широкой резекции, а с другой стороны – ранней реконструкции. В противоположность локализованным РМС-подобным опухолям, наряду с резекцией R0 целесообразна и допустима также первичная резекция R1 с последующим облучением в качестве „страховочного“ метода. Поэтому первичная цель при выборе тактики операции – полная резекция (R0) или краевая резекция (R1) с последующим облучением.

Опухоли, для которых продемонстрировано отсутствие ответа на химиотерапию, должны по возможности полностью удаляться (R0, R1); это означает, что в крайнем случае приходится использовать радикальную (инвалидизирующую) операцию.

## 6.8. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Рекомендации по лучевой терапии следуют общим положениям, описанным в главе 11 и на стр. 53. Лучевая терапия в первую очередь учитывает послеоперационную стадию и такие факторы, как возраст пациента и исходный размер опухоли. Если повторное удаление не может обеспечить резекции R0, рекомендуется облучение в дозе 44.8 Гр (при гиперфракционировании). Пациенты с максимальным размером опухоли свыше 5 см или в возрасте старше 10 лет должны получать облучение даже после произведенной резекции R0. Эти принципы отражены в Схеме 39, где отсутствие лучевой терапии предусмотрено только для группы низкого риска.

## 7. ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОТСУТСТВИЕМ ОТВЕТА (NON-RESPONDER) / ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Пациенты с отсутствием ответа (non-responders) определяются как пациенты, которые после 3 блоков химиотерапии демонстрируют менее чем 50% уменьшение объема опухоли по сравнению с первоначальным, или же пациенты с изначальной прогрессией опухоли или ее неизменным размером (стабилизация болезни). Комбинация химиопрепаратов для этих пациентов состоит из чередующихся блоков состава „топотекан / карбоплатин“, „топотекан / циклофосфамид“ и „карбоплатин / VP16“. Эти блоки чередуются через 3 недели.

*Схема 43. Обзор терапии в случаях отсутствия ответа (Non-Responder) / терапии второй линии (SL-TECC I)*

Перед началом фазы терапии (блока химиотерапии) должны быть выполнены следующие условия:

- Достаточно удовлетворительное общее состояние
- Отсутствие серьезных инфекций
- Отсутствие серьезных дисфункций органов (см. стр. 80)
- Достаточно удовлетворительные гематологические показатели:

**1. Лейкоциты > 2000/мкл**

**2. Гранулоциты > 500/мкл**

**3. Тромбоциты > 100 000/мкл**

В противном случае терапию необходимо отложить до выполнения этих условий.

*Схема 44. Блок терапии Топотекан / Карбоплатин*

День	Топотекан	Карбоплатин	Дата
1	1 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 23 ч	150 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч	
2	1 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 23 ч	150 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч	
3	1 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 23 ч	150 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч	
4	1 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 23 ч	150 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч	
Σ	4 мг/м <sup>2</sup>	600 мг/м <sup>2</sup>	

Топотекан (Торо): 1 мг/м<sup>2</sup>/день в/в в 0.9% растворе хлорида натрия или 5% растворе глюкозы в течение 23 ч ежедневно 4 дня подряд.

Карбоплатин (Carbo): 150 мг/м<sup>2</sup>/день в 200 мл/м<sup>2</sup> 5% раствора декстрозы в форме короткой инфузии в течение 1 ч ежедневно 4 дня подряд.

*Схема 45. Блок терапии Топотекан / Циклофосфамид*

День	Топотекан	Циклофосфамид	Дата
1	1 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 23 ч	250 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч + месна 250-300 мг/м <sup>2</sup> /день	
2	1 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 23 ч	250 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч + месна 250-300 мг/м <sup>2</sup> /день	
3	1 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 23 ч	250 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч + месна 250-300 мг/м <sup>2</sup> /день	
4	1 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 23 ч	250 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч + месна 250-300 мг/м <sup>2</sup> /день	
Σ	4 мг/м <sup>2</sup>	1000 мг/м <sup>2</sup>	

Топотекан (Торо): 1 мг/м<sup>2</sup>/день в/в в 0.9% растворе хлорида натрия или 5% растворе глюкозы в течение 23 ч ежедневно 4 дня подряд.

Циклофосфамид (CYC): 250 мг/м<sup>2</sup>/день в форме 1-часовой инфузии ежедневно 4 дня подряд. Дополнительно гидратация месной 250–300 мг/м<sup>2</sup>/день в форме длительной инфузии в течение 24 ч, с окончанием через 24 часов после последнего введения циклофосфамида.

*Схема 46. Блок терапии Карбоплатин / VP-16*

День	Карбоплатин	VP-16	Дата
1	150 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч	150 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч	
2	150 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч	150 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч	
3	150 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч	150 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч	
4	150 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч	150 мг/м <sup>2</sup> /день в/в в течение 1 ч	
Σ	600 мг/м <sup>2</sup>	600 мг/м <sup>2</sup>	

Этопозид (VP-16): 150 мг/м<sup>2</sup>/день в/в в 0.9% растворе хлорида натрия или 5% растворе глюкозы в течение 1 часа ежедневно 4 дня подряд.

Карбоплатин (Carbo): 150 мг/м<sup>2</sup>/день в 200 мл/м<sup>2</sup> 5% раствора декстрозы в форме короткой инфузии в течение 1 ч ежедневно 4 дня подряд.

Для всех блоков химиотерапии рекомендуется противорвотная терапия каким-либо из доступных антагонистов серотониновых рецепторов.



## 8. ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВЕ

Терапия при рецидивах мягкотканых сарком зависит от первоначальной терапии. Пациенты из прежней группы низкого риска, не получавшие антрациклинов / алкилирующих препаратов, при лечении по поводу рецидива должны получать химиотерапию для рукава высокого риска в сочетании с лучевой терапией. Пациенты, исходно входившие в группу стандартного или высокого риска, должны в рамках противорецидивного лечения получать химиотерапию для „non-responders“ (пациентов, не ответивших на лечение). Пациенты из этих групп, не получавшие облучение в ходе первоначального лечения, должны получать его в ходе противорецидивной терапии. Для пациентов, уже получавших лучевую терапию, этот вопрос должен решаться индивидуально с учетом первоначального поля облучения и полученной дозы облучения. С учетом таких факторов, как гистология, характер рецидива, возможность облучения и время наступления рецидива, с точки зрения прогноза различают две группы.

- Пациенты с благоприятной гистологией (эРМС), локальным рецидивом, возможностью провести лучевую терапию (инициально облучение не проводилось или проводилось в более низкой дозе) и рецидивом позднее чем через 1 год после окончания терапии имеют выживаемость около 45%. При этом должно использоваться местное лечение в форме комбинации операции и лучевой терапии.
- Таким образом, пациенты с рецидивом высокого риска – это больные, у которых выполнено по крайней мере одно из следующих трех условий: неблагоприятная гистология (аРМС, внекостная СЮ, пПНЭО, СинСар, недифференцированная саркома), отдаленные метастазы или неприменимость облучения. В этой группе выживаемость очень низка, и поэтому следует рассмотреть возможность первичной радикальной (инвализирующей) операции, если она дает шанс достичь локального контроля. Эту возможность следует также рассмотреть при отсутствии ответа на противорецидивную химиотерапию. .

## 9. ТЕРАПИЯ ПРИ ПЕРВИЧНО-МЕТАСТАТИЧЕСКИХ МгТС

Пациенты с первично-метастатическими опухолями (стадия IV, TNM-статус M1) не получают лечение согласно данному протоколу. При таких опухолях лечение должно основываться на собственном протоколе GPOH (Немецкого общества по детской онкологии и гематологии) для первично-метастатических сарком. Ответственный за координацию протоколов – проф. Dr. Klingebiel / Франкфурт (адрес см. на стр. 152 оригинала).

## 10. ХИРУРГИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ

В целом как для РМС-подобных, так и для не-РМС-подобных опухолей используются те же принципы местного лечения, что и в предшествовавших исследовательских протоколах CWS. Однако при не-РМС-подобных опухолях операция играет решающую роль в достижении локального контроля, и поэтому при этих опухолях должны уже при планировании операции рассматриваться, с одной стороны, все возможности широкой резекции, а с другой стороны – ранней реконструкции.

### 10.1. ПЕРВИЧНАЯ ОПЕРАЦИЯ

Первоначальные критерии такие же, как в предшествующих протоколах исследований CWS, причем в будущем также будет учтена предоперационная оценка распространенности опухоли посредством томографии.

### **10.1.1. РЕЗЕКЦИЯ R0**

Резекция R0 является важнейшей целью местного оперативного лечения. Однако при мягкотканых саркомах не следует добиваться ее любой ценой. В большинстве случаев благодаря комбинированному лечению удастся избежать инвалидизирующего вмешательства, так как при удовлетворительном ответе опухоли на цитостатическую терапию и/или лучевую терапию возможно проведение куративного лечения химочувствительных сарком и без резекции R0. Однако при не-РМС-подобных опухолях хирургическое лечение играет ключевую роль в достижении локального контроля, и при этих опухолях должны уже при планировании операции рассматриваться, с одной стороны, все возможности широкой резекции, а с другой стороны – ранней реконструкции. В противоположность локализованным РМС-подобным опухолям, наряду с резекцией R0 целесообразна и допустима также первичная резекция R1 с последующим облучением в качестве „страховочного“ метода. Поэтому первичная цель при выборе тактики операции – полная резекция (R0) или краевая резекция (R1) с последующим облучением.

Ретроспективный анализ данных CWS показал, что при некоторых локализациях в группе высокого риска, таких как треугольник мочевого пузыря, ворота печени, простата, влагалище и глаза, практически никогда не достижима резекция R0 или есть угроза разрыва первоначальной опухоли, из чего следует, что для этих пациентов затруднено принятие решения о дальнейшем локальном лечении. Для ориентировочной оценки может использоваться Т-статус. При T1-опухоли обычно возможна резекция R0, тогда как при T2-опухоли в большинстве случаев не удастся обойтись без инвалидизирующих или реконструктивных хирургических мер.

При T1-опухолях, не расположенных рядом с жизненно важными структурами, можно провести резекцию R0. Если все же инициальная резекция R0 невозможна или по другим причинам произведена резекция R1, можно провести последующую резекцию в течение первых 4 недель после постановки диагноза и добиться искомой ситуации R0. В случае статуса T2 или соседства опухоли с жизненно важными структурами, не поддающимися реконструкции, не следует пытаться провести резекцию R0. Хирургические меры выдвигаются на передний план, если пациенту в силу возраста (исключение лучевой терапии в течение первого года жизни) невозможно провести облучение или можно провести его только в ограниченных пределах.

Первичная резекция R0 позволяет отказаться от лучевой терапии у пациентов с РМС-подобными опухолями, имеющими благоприятную или неблагоприятную гистологию. У пациентов с благоприятной гистологией можно избежать лучевой терапии даже при вторичной резекции R0, если благодаря химиотерапии достигается полное удаление опухоли по данным визуализирующего исследования. В то же время пациентам с неблагоприятной гистологией необходимо провести облучение в дозе 44.8 Гр даже при достижении ситуации R0 посредством вторичной резекции. В исследовании CWS указано на необходимость консультаций с хирургами-экспертами по вопросам планирования операции (см. адреса в приложении). Должен быть прежде всего прояснен вопрос о хирургических мерах при различных локализациях в конкретных случаях, а проводящий операцию специалист должен иметь достаточный онкохирургический опыт.

### **10.1.2. ПОВТОРНАЯ РЕЗЕКЦИЯ В СЛУЧАЕ НЕОБЕСПЕЧЕНИЯ R0 ПРИ ПЕРВИЧНОЙ РЕЗЕКЦИИ**

Если посредством повторной резекции в течение 4 недель после первой резекции можно достичь микроскопически полного удаления опухоли без инвалидизации, эта вторая операция должна быть проведена. При проведении не позднее чем через 4 недели после первичной операции это будет рассматриваться как первичная резекция R0.

### **10.1.3. ИНВАЛИДИЗИРУЮЩАЯ ОПЕРАЦИЯ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ РЕЗЕКЦИИ**

Первичная операция ни в коем случае не должна быть инвалидизирующей (такой как ампутация конечности, постоянная энтеростомия [„противоестественный задний проход“, Anus praeternaturalis], радикальная операция с суправезикальной деривацией мочи, удаление влагалища и матки, простатэктомия, экзентерация орбиты и другие первичные хирургические вмешательства с функционально или косметически тяжелыми последствиями. Разумеется, в современной онкохирургии понятия о резектабельности и инвалидизации должны интерпретироваться с учетом методов реконструктивно-пластической хирургии, микрохирургии и комбинации различных хирургических дисциплин. Соответственно, при первичном вмешательстве, ведущем к функциональным нарушениям, следует обдумать, считать ли его инвалидизирующим, если существует по меньшей мере 90% шанс на последующую полную реконструкцию.

### **10.1.4. СТРАХОВОЧНЫЙ ОТСТУП**

При резекции R0 опухоль должна быть удалена целиком („все, что заметил хирург“), и при этом разрезы и отделение должны производиться так, чтобы всегда оставалась прослойка здоровых тканей между опухолью и краем резекции. Этот слой здоровых тканей, который может состоять из фасции, надкостницы или периневрия, определяется как страховочный отступ. Метрическое определение этого отступа (2-5 см) не может применяться в детской онкохирургии. Должен приниматься во внимание характер роста опухоли (например, четко отграниченная псевдокапсулой или локально инфильтрирующая), и это обязательно должно быть отражено в протоколе операции. Эти данные указывают на биологическое поведение опухоли и, таким образом, помогают в планировании дальнейшего локального лечения.

### **10.1.5. ОПЕРАЦИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ**

Чтобы подтвердить резекцию R0 и/или уточнить последующую риск-стратификацию, хирург и патоморфолог должны по возможности провести анализ опухоли, краев разреза и биоптатов из пограничной зоны согласно полной схеме, сделанной хирургом, и окончательно определиться в отношении степени резекции, а также T-, N- и M-статуса. При этом все зоны, существенные для оценки страховочного отступа, должны быть маркированы хирургом на препарате опухоли, а также отмечены на схеме хирургической операции. Это также используется как основа для оформления местными патоморфологами документации, которая потом понадобится для патоморфологической экспертизы. Цель этих мер – с одной стороны, как можно точнее ответить на вопрос о резекции R0, а с другой стороны, в конце концов произвести повторную резекцию тщательно и без ненужного ущерба.

В целом для оценки резекции R0 рекомендуются следующие меры:

- Схематическое изображение операции с поперечными и продольными сечениями, аналогично визуализации на МРТ,
- Маркировка всех критически важных областей резекции в препарате,
- Сечения всего препарата в множестве поперечных плоскостей, чтобы хирург мог оценить результаты резекции и фактический страховочный отступ, а патоморфолог мог взять пробы из стратегически важных зон. Это относится и к изолированным образцам тканей из глубины ложа опухоли или из критически важных краевых областей.

Чем сложнее оценить вопрос о резекции R0, тем более тесным должно быть сотрудничество между хирургом и патоморфологом (специалистом по классической патологии). В итоге хирург и патоморфолог должны вместе подготовить заключение о том, может ли резекция считаться R0 или нет.

### **10.1.6. БИОПСИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ**

Если лимфоузлы при первичном осмотре (МРТ, КТ или УЗИ) вызывают подозрения, в рамках первичного хирургического вмешательства необходимо взять образцы тканей из лимфатических узлов. При гарантированно первично-нерезектабельной опухоли до биопсии необходимо провести визуализирующее КТ-, МРТ- или УЗ-исследование областей расположения лимфоузлов. Если лимфоузлы производят впечатление подозрительных, обязательно нужно провести целенаправленную биопсию этих узлов. Положительные патоморфологические результаты принципиально важны для оценки прогноза и риск-стратификации этих пациентов. Прежде всего диагностическая биопсия лимфоузлов показана в области конечностей, особенно в сочетании с неблагоприятной гистологией (аРМС, внекостная СЮ, пПНЭО, СинСар, недифференцированная саркома). Только при благоприятной гистологии и хорошем ответе на химиотерапию можно предпочесть облучение первичной резекции лимфоузлов или полностью исключить их местное лечение. Решение о тотальной лимфаденэктомии должно приниматься только в результате консультации с Исследовательским центром; в особенности важно, что сочетание обоих терапевтических мероприятий (лимфаденэктомии и облучения) связано с очень высоким риском осложнений (лимфатический отек, лимфатические свищи), и его необходимо исключить.

## **10.2. ПЛАНОВАЯ ПОВТОРНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕВИЗИЯ (ОПЕРАЦИЯ SECOND-LOOK)**

### **10.2.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Под термином „операция second-look“ подразумевают, с одной стороны, повторную (second-look) биопсию чисто диагностического характера, а с другой стороны – повторную резекцию, имеющую главным образом терапевтический характер. В предшествующих исследованиях не была продемонстрирована ценность повторной (second-look) биопсии для надежного контроля ремиссии.

### **10.2.2. ПЛАНОВАЯ ПОВТОРНАЯ (SECOND-LOOK) БИОПСИЯ**

Как упомянуто выше, second-look биопсия сейчас уже не имеет того значения, которое ей ранее приписывалось в отношении подтверждения ремиссии. Second-look биопсия должна в дальнейшем использоваться в неясных и сомнительных обстоятельствах, чтобы ответить на вопрос, содержат ли радиологически идентифицируемые структуры рубцовую ткань или все еще жизнеспособную опухоль. Ситуация R0 к 9-й неделе существенна для стратификации лучевой терапии. Однако при несомненных радиологических и гистопатологических данных, а также при однозначной хирургической оценке можно обойтись без second-look биопсии.

### **10.2.3. ПЛАНОВАЯ ПОВТОРНАЯ (SECOND-LOOK) РЕЗЕКЦИЯ**

Напротив того, плановая повторная (second-look) резекция имеет большое значение для стратификации лучевой терапии согласно степени резекции. При благоприятной гистологии можно обойтись без облучения при полной повторной second-look резекции R0. В рамках общеевропейского протокола, однако, в качестве еще одного критерия, обуславливающего показания к облучению, скорее всего, будет рассматриваться и размер опухоли.

Еще один важный аспект second-look резекции состоит в возможности проводить лечение опухоли, нечувствительной к химиотерапии и лучевой терапии, все же с куративной точки зрения, как бы в качестве лечения „последней линии“. В этом случае при необходимости используется инвалидизирующее вмешательство. Это относится к особенностям к не-РМС-подобным опухолям, не отвечающим на химиотерапию. Такие опухоли должны по

возможности полностью удаляться (R0 или R1), то есть необходимо в крайнем случае рассматривать вариант с радикальной (инвалидизирующей) резекцией.

## 11. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

### 11.1. ВВЕДЕНИЕ

До принятия общеевропейского протокола локальное лечение при **РМС-подобных опухолях** в отношении лучевой терапии будет проводиться так же, как в исследовании CWS-96. Она проводится с 9 по 12 неделю на основе повторной (томографической) оценки состояния опухоли, осуществляемой одинаково для всех пациентов из всех групп риска. При стратификации относительно лучевой терапии играют роль стадия IRS, статус лимфоузлов, гистологический подтип и ответ на химиотерапию (см. Схему 47).

Лучевая терапия по поводу **не-РМС-подобных опухолей** также проводится на 9-12 неделях терапии. Здесь применение лучевой терапии определяется группой риска (то есть исходным объемом опухоли, возрастом пациента, гистологическим подтипом, степенью резекции, статусом лимфоузлов). Пациенты из группы стандартного или высокого риска обычно после операции получают гиперфракционированное облучение в дозе 44.8 Гр. Таким образом, показания к облучению в дозе 44.8 Гр есть в случаях, когда после повторной резекции не достигается состояние R0; если максимальный размер опухоли превышает 5 см или возраст пациента превышает 10 лет, то такие пациенты должны получать облучение даже после резекции R0.

### 11.2. ПОКАЗАНИЯ К ОБЛУЧЕНИЮ

#### 11.2.1. ОБЩИЕ ПОКАЗАНИЯ

Стратификация пациентов относительно лучевой терапии проводится после повторной оценки состояния на 9 неделе. При этом выделяют три новые группы, а именно:

1. Группы пациентов, которые **не получают** облучение:  
все пациенты с первичной резекцией R0 (РМС-подобные опухоли, благоприятная и неблагоприятная гистология) и пациенты с благоприятной гистологией (эРМС) также и при вторичной резекции R0 (исключение: пациенты с поражением лимфоузлов и неблагоприятной гистологией в случае резекции R0 получают облучение в дозе 44.8 Гр). При не-РМС-подобных опухолях не проводится облучение в случае первичной или вторичной резекции R0, кроме случаев, когда исходный размер опухоли был > 5 см и/или возраст пациента > 10 лет.
2. Группа пациентов, которые получают облучение только в дозе **32 Гр**:  
Все пациенты с благоприятной гистологией (РМС-подобные опухоли) и хорошим или полным ответом на химиотерапию (> 2/3), независимо от инициального поражения лимфоузлов, однако при наличии благоприятных условий для плановой повторной (second-look) операции, которые могут быть улучшены благодаря дополнительному предоперационному облучению.
3. Группа пациентов, которые должны получать облучение в дозе **44.8 Гр**:  
Все опухоли с *благоприятной гистологией* (эРМС [N1&N0]) и плохим ответом (<2/3 >1/3) и/или опухоли, для которых возможна только первичная или вторичная резекция R1, а также все опухоли с *неблагоприятной гистологией* (РМС-подобные и все не-РМС-подобные), для которых невозможна первоначальная резекция R0 и/или присутствует поражение лимфоузлов. Далее, пациенты с благоприятной гистологией после second-look операции в полном возможном объеме (R1 или R2) без предшествующей лучевой терапии облучаются 44.8 Гр (это справедливо также для пациентов с неблагоприятной гистологией, для которых, вопреки предписаниям протокола, не была проведена лучевая терапия до операции second-look). Кроме того, все пациенты с не-РМС-подобными опухолями и максимальным

размером опухоли более 5 см и/или в возрасте более 10 лет облучаются 44.8 Гр также и после проведенной резекции R0.

Схема 47. Обзор показаний к лучевой терапии РМС-подобных опухолей

### **ПЕРВИЧНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ОПУХОЛИ**

#### **СТАДИЯ IRS I (R0) – ОТСУТСТВИЕ ЛТ**

Все пациенты с **благоприятной** (эРМС) гистологией (и при известных обстоятельствах при первично-резектабельных R0 поражениях лимфоузлов) и **неблагоприятной** гистологией (аРМС, внекостная СЮ/пПНЭО, СинСар, недифференцированная саркома) без поражения лимфоузлов, у которых гарантированно возможна первичная резекция R0 (p-R0) не требуют лучевой терапии.

#### **СТАДИЯ IRS II (R1) – ЛТ 44.8 Гр**

Все пациенты с опухолями, первично резецированными до состояния R1 (стадия IRS II), и с **благоприятной** или **неблагоприятной** гистологией, должны получать облучение в дозе **44.8 Гр**. У детей младше 3 лет с **благоприятной** гистологией можно рассмотреть возможность использования дозы **32 Гр**.

### **ОПУХОЛИ БЕЗ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ РЕЗЕКЦИИ (БИОПСИЯ / УМЕНЬШЕНИЕ ОПУХОЛИ) - СТАДИЯ IRS III (R2)**

#### **ОТСУТСТВИЕ ЛТ**

Пациенты с **благоприятной** гистологией (эРМС), для которых **междисциплинарное совещание пришло к обоснованному решению** о возможности вторичной R0-резекции опухоли (sR0), должны быть прооперированы к неделе 9-12. При гистологически несомненной резекции R0 такие пациенты не получают лучевую терапию. Во всех остальных случаях должно проводиться предоперационное облучение.

#### **ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ЛТ 32 Гр**

Пациенты с **благоприятной** гистологией (эРМС [N0&N1]) и измеримым ответом, состоящим в уменьшении объема опухоли на  $\geq 2/3$  (хороший/полный ответ) к неделе 9, у которых предоперационное облучение приведет к дальнейшему улучшению условий для успешной second-look операции (например, благодаря дальнейшему уменьшению объема остаточной опухоли), получают облучение в дозе **32 Гр**.

#### **ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ЛТ 44.8 Гр**

Пациенты с **благоприятной** гистологией (эРМС [N0&N1]) и измеримым ответом, состоящим в уменьшении объема опухоли от 1/3 до 2/3 (плохой ответ), а также пациенты с **неблагоприятной** гистологией и ответом, состоящим в уменьшении объема опухоли на  $> 2/3$  (хороший/полный ответ) к неделе 9, у которых предоперационное облучение приведет к дальнейшему улучшению условий для успешной second-look операции (например, благодаря уменьшению объема остаточной опухоли), получают **44.8 Гр** до операции. У пациентов с **неблагоприятной** гистологией и ответом, состоящим в уменьшении объема опухоли от 1/3 до 2/3, последовательность локальных вторичных лечебных мер должна определяться индивидуально (предоперационное облучение или радикальная, в том числе инвалидизирующая, резекция).

#### **ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ЛТ 44.8 Гр**

Все пациенты со вторичной резекцией R1, которые были прооперированы до облучения в предположении возможности резекции R0, должны после операции получать облучение в дозе **44.8 Гр**. Аналогичным образом пациенты с **неблагоприятной** гистологией и вторичной резекцией R0, не получившие предоперационного облучения, должны получить **44.8 Гр** после операции.

### **11.2.2. ОБЛУЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ**

В целом рекомендации, касающиеся показаний к облучению, доз и времени проведения облучения при опухолях с поражением лимфоузлов (N1) следуют той же концепции, что и при опухолях с негативными л/у (N0). Это означает, что, например, РМС-подобные опухоли с положительным результатом исследования лимфоузлов (N1), благоприятной гистологией (эРМС), при которых первичная опухоль и пораженные лимфоузлы в одинаковой мере хорошо отвечают на химиотерапию (хороший или полный ответ), должны облучаться редуцированной дозой в 32 Гр, если это позволит создать лучшие предпосылки для вторичной резекции R0. Однако исключением являются первичные опухоли с поражением лимфоузлов и **неблагоприятной** гистологией (аРМС, внекостная СЮ/пПНЭО, СинСар, недифференцированная саркома), которые **все** должны, как правило, облучаться в дозе 44.8 Гр (если позволяют возраст и локализация).

### **11.2.3. ОБЛУЧЕНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ПОРАЖЕНИИ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ**

Вопрос об облучении местоположения лимфоузлов у пациентов с инициальным поражением регионарных лимфоузлов решается индивидуально. По аналогии с облучением первичной опухоли, при неблагоприятной гистологии, неполном регрессировании нерезектабельных лимфоузловых метастазов в результате химиотерапии или при патологической структуре остаточных лимфоузлов после вторичной резекции есть показания к облучению в более высокой дозе (44.8 Гр), тогда как во всех других случаях 32 Гр может считаться достаточной дозой. При благоприятной гистологии (эРМС) и полной ремиссии в плане состояния лимфоузлов по результатам томографии можно и отказаться от облучения.

## **11.3. СТРАТЕГИЯ ОБЛУЧЕНИЯ И ВОЗРАСТ**

Детям в возрасте до 1 года лучевая терапия проводится только в исключительных случаях. Максимальная доза ограничивается 32 Гр. В пограничных случаях, чтобы понять, возможно ли проведение лучевой терапии, необходима оценка соотношения риска и возможной пользы с точки зрения ожидаемого функционального и косметического ущерба от облучения по сравнению с последствиями полной резекции опухоли (R0). В общем случае, однако, есть возможность при хорошо отвечающих опухолях у детей до года продолжать химиотерапию и проводить повторную оценку после последующего цикла химиотерапии на неделе 16-18, чтобы вновь обсуждать вопрос о локальном лечении (возможна ли сейчас резекция R0, достигнута ли полная клиническая ремиссия?). Возраст пациента, меньший или равный 3 годам, представляет собой относительное противопоказание к лучевой терапии. При угрозе тяжелых отдаленных последствий лучевой терапии выбор между оперативным и радиотерапевтическим локальным лечением смещается в сторону обширной резекции. В этом смысле при определении дозы облучения для неоперабельных пациентов также необходим компромисс между радикальным характером лучевой терапии и тяжестью нежелательных отдаленных последствий облучения.

## **11.4. СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ: ОБЩАЯ КОНЦЕПЦИЯ**

Обычно лучевая терапия производится на 9-11 неделях лечения. Только в случае угрозы острых осложнений (таких как поперечный паралич, прогрессирующее поражение черепно-мозговых нервов при параинтентальных опухолях, синдром верхней полой вены) или при прогрессии опухоли в ходе химиотерапии облучение может быть проведено досрочно. При опережающем начале лучевой терапии проводится весь курс облучения. Его прерывание, как правило, не предусмотрено. При всех прочих опухолях (облучаемые опухоли с неблагоприятной гистологией – аРМС, внекостная СЮ/пПНЭО, СинСар, недифференцированная саркома; облучаемые опухоли с благоприятной гистологией – эРМС без возможности резекции R0) обычно проводится предоперационное облучение перед любым хирургическим вмешательством, так как оно все равно необходимо согласно протоколу и, с другой стороны, при этом используются преимущества именно предоперационного облучения (меньший объем облучаемого поля, лучшая оксигенация, низкий риск распространения опухолевых клеток). Объемы мишени при лучевой терапии [??? Здесь не дописано]

### **11.4.1. ПЕРВИЧНАЯ ОПУХОЛЬ**

В общем случае определение целевого объема основывается на **распространенности первичной опухоли до проведения терапевтических мероприятий**. Поэтому ключевую роль играет задокументированный первоначальный размер опухоли до начала терапии. Стандартный целевой объем включает в себя задокументированный или предполагаемый объем первичной опухоли и страховочный отступ в виде „каймы“ шириной не менее 2 см со всех сторон. Особые топографические ситуации могут привести к значительному увеличению целевого объема, например, при поражении плевры или легкого (вся плевра/легкое), при параинтентальных опухолях с вовлечением ликвора (весь мозговой череп). Разумеется, для попадающих в облучаемую область органов необходимо учитывать переносимые дозы (см. Схему 48). При поражении крупных мышц, особенно в области конечностей, таза или плечевого пояса, в общем случае облучается не вся группа мышц (compartment) от начальной до конечной точки прикрепления, а проводится облучение согласно вышеуказанным ограниченными критериям. В послеоперационном периоде должна быть учтена вся область потенциальной опухолевой контаминации при операции, все рубцы и выходы дренажей, при необходимости с использованием стыковки электронных полей.

### **11.4.2. РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФОУЗЛЫ**

При наличии показаний облучается вся область лимфоузлов. Пути оттока лимфы между первичной опухолью и пораженной областью лимфоузлов также должны включаться в облучаемый объем, если весь суммарный объем мишени при этом оказывается не слишком большим (например, шейные лимфоузлы при опухолях ЛОР-органов/челюстной области). Если пути оттока занимают большую область (например, конечности), можно облучать область пораженных лимфоузлов отдельно, без путей оттока. Техника облучения лимфоузлов подчиняется тем же требованиям, что и при облучении первичной опухоли.

## **11.5. ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ И ПРЕРЫВАНИЕ СЕРИИ ОБЛУЧЕНИЯ (SPLIT)**

### **11.5.1. ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ**

Суммарная доза облучения может быть получена в ускоренном (гиперфракционированном) режиме с двумя сеансами облучения в день 5 дней в неделю. Разовая доза составляет 1.6 Гр, дневная доза 3.2 Гр, недельная доза 16 Гр. Промежутки



времени между двумя фракциями, получаемыми в течение дня, должен составлять не менее 6 часов. При повышенном риске можно не использовать ускоренный режим, оставив только гиперфракционирование. В этом случае пациент ежедневно дважды получает по 1.2 Гр. В отдельных случаях необходимо вернуться к конвенциональному фракционированию (один сеанс в день); это необходимо согласовать с Исследовательским центром и обосновать. В ходе такого обсуждения устанавливается и суммарная доза. Разовая доза при этом составляет 1.8 Гр.

### 11.5.2. ПРЕРЫВАНИЕ СЕРИИ ОБЛУЧЕНИЯ (SPLIT)

Как правило, лучевая терапия проводится параллельно химиотерапии ифосфамидом и винкристином. Лучевая терапия не должна проводиться параллельно химиотерапии, когда в поле облучения попадает печень (опасность ВОБ). В случае подавления функции костного мозга облучение следует прерывать только по совместному решению радиотерапевтов и детских онкологов, так как поддерживающие меры часто дают возможность продолжать лучевую терапию, а ее прерывание, по крайней мере теоретически, может ухудшить контроль над опухолью. Согласно опыту исследований CWS-86-96, рутинное прерывание облучения после достижения 32 Гр ввиду серьезных местных побочных эффектов (таких как мукозит) необходимо лишь изредка и поэтому обычно не рекомендуется. В случае клинической необходимости прерывания оно должно быть как можно короче. В любом случае продолжительность и причина прерывания должны быть задокументированы. Суммарная доза при прерывании ЛТ более чем на 2 недели может быть повышена на 5%, при прерывании более чем на 3 недели – на 10%.

## 11.6. ДОЗЫ

Суммарная доза облучения составляет 32 Гр при среднем риске (хороший или полный ответ при благоприятной гистологии [эРМС]), когда это упрощает проведение последующей полной плановой повторной (second-look) резекции. У пациентов с благоприятной гистологией и неполной первоначальной резекцией опухоли без возможности провести second-look операцию, а также у пациентов высокого риска (неблагоприятная гистология с невозможностью полного первичного удаления, благоприятная гистология с невозможностью полного первичного удаления и редукцией объема опухоли менее чем на 2/3) доза облучения составляет 44.8 Гр. Возможно локальное „насыщающее“ облучение малого объема (бустерное) до 51.2 Гр (при необходимости проконсультируйтесь с экспертами по лучевой терапии).

### 11.6.1. ПЕРЕНОСИМЫЕ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

Максимальные дозы, которые нельзя превышать при лучевой нагрузке на большие объемы внутренних органов, приведены в нижеследующей таблице. Еще более существенные ограничения используются при облучении детей самого младшего возраста.

Схема 48. Максимально переносимые дозы для нормальных тканей

	ускоренное гипер- фракционированное (2 x 1.6 Гр)	без существенного ускоряющего компонента (2 x 1.2 Гр) или конвенцио- нальное фракционирование (1 x 1.8 Гр)
Брюшная полость, вся (обратите внимание на переносимые дозы для почек и печени!)	не рекомен.	18 Гр ( $\leq 3$ г.), 22.8 Гр / 23.4 Гр (4-14 г.) 27.6 Гр / 28.8 Гр ( $> 14$ г.)

Головной мозг весь, нейроаксис	не рекомендов. ( $\leq 3$ г.) 32 Гр ( $> 3$ г.)	24 Гр / 25.2 Гр ( $\leq 3$ г.) 36 Гр ( $> 3$ г.)
Сердце, все	32 Гр	36 Гр
Печень, вся	не рекомендов.	24 Гр / 25.2 Гр
Легкие, все	не рекомендов. ( $\leq 3$ г.) 14.4 Гр ( $> 3$ г.)	12 Гр / 14.4 Гр ( $\leq 3$ г.) 18 Гр ( $> 3$ г.)
Почки, все	12.8 Гр	14.4 Гр
Спинальный мозг (отдел)	36.8 Гр	40.8 Гр / 41.4 Гр
Зрительный нерв/хиазма	40 Гр	44.4 Гр / 45 Гр

## 11.7. МОДИФИКАЦИИ

### 11.7.1. ОБЪЕМЫ МИШЕНЕЙ

Когда в страховочный отступ попадают структуры, подверженные риску при облучении, возможно уменьшение облучаемого поля (shrinking field) после достижения промежуточной дозы в 32 Гр на основе индивидуальной оценки соотношения „польза–риск“. В зависимости от индивидуального соотношения рисков и динамики сокращения опухоли возможно ступенчатое уменьшение поля (cone down) лучевой терапии на макроскопическую остаточную опухоль. Однако в случае приемлемых побочных эффектов следует стремиться к однородному распределению дозы, получаемой исходным объемом мишени.

### 11.7.2. СУММАРНАЯ ДОЗА

Дети в возрасте до года должны быть радикально прооперированы, а облучение их (максимальная доза 32 Гр) возможно только при отсутствии других альтернатив. При электронном облучении высокая поверхностная лучевая нагрузка (существенно недостаточный „эффект лавины“ [Aufbaueffekt]) связана с высоким риском радиационного дерматита. Поэтому суммарная доза при таком электронном облучении должна быть ограничена 40 Гр, если не нужна полная радиационная нагрузка на кожу/рубец. При необходимости часть дозы обеспечивается за счет фотонов.

### 11.7.3. РАЗОВАЯ ДОЗА

При больших объемах мишени (брюшная полость, грудная клетка, мозговой череп, нейроаксис) и/или в случае особых факторов риска (например, образование кишечных спаек в тазу, попадание зрительного нерва в облучаемую область) возможно сокращение разовой дозы до 1.2 Гр. Таким образом ускоренный характер облучения снимается, но остается гиперфракционирование. За счет этого может достигаться уменьшение нежелательных лучевых реакций.

## 11.8. ЦЕНТРАЛИЗОВАННАЯ КООРДИНАЦИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Эксперты по лучевой терапии в исследовании CWS по-прежнему считают необходимым индивидуальное консультирование по имеющейся концепции облучения. Эти централизованные консультации, которые активно использовались уполномоченными специалистами по лучевой терапии на местах в исследовании CWS-91, вносят существенный вклад в обеспечение качества лечения. Для этого необходимо выслать следующие материалы:

- Документацию по ЛТ для Исследовательского центра и репрезентативные заключительные отчеты по лучевой терапии с копиями

- Изодозных планов,
- Результатов симуляции,
- Полароидных фотографий полей облучения.

Особенно важно незамедлительно уведомлять Исследовательский центр о необычных нежелательных последствиях облучения. Радиогенные отдаленные последствия впервые должны учитываться совместно с „Регистром радиогенных отдаленных побочных эффектов у детей и подростков“ (см. главу 11.9).

## **11.9. ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

### **11.9.1. ПРЕДПОСЫЛКИ**

Лучевая терапия играет важную роль в лечении опухолей детского и юношеского возраста, в том числе мягкотканых сарком. Как и для любых методов лечения, при использовании лучевой терапии необходимо соотнести ожидаемые преимущества и побочные явления. В этом отношении, наряду с учетом частоты достижения локального контроля, важную роль играет учет радиогенно-индуцированных побочных эффектов, прежде всего поздних. В Ассоциации по детской онкологии (APRO) разработана нижеследующая концепция учета радиогенных побочных эффектов в детском и юношеском возрасте. Центральный учет документации производится в „Регистре радиогенных отдаленных побочных эффектов у детей и подростков“ в Мюнхене (см. ниже).

### **11.9.2. КОНЦЕПЦИЯ УЧЕТА РАДИОГЕННЫХ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ**

При проведении лучевой терапии радиолог-онколог должен заносить в документацию методику облучения и дозы облучения, полученные органами, подвергающимися риску. Эта документация высылается в центральный регистр (см. Схему 49).

Через два месяца после окончания лучевой терапии, а также впоследствии, по прошествии года, производится контрольное посещение лечащего лучевого терапевта для регистрации радиогенных побочных эффектов, которые классифицируются по шкале RTOG/EORTC для лучевой терапии (см. Схему 49). Документация также высылается в центральный регистр.

Эти действия позволяют оценить корреляцию между дозами облучения, полученными органами, и частотой отдаленных последствий лучевой терапии. Наблюдение, связанное с опухолью, остается исключительно в компетенции лечащих врачей-педиатров.

*Схема 49. Документация по лучевой терапии для учета радиогенных отдаленных последствий*

## **12. МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ НЕКОТОРЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЯХ**

Из соображений экономии места эта глава содержит только замечания и описания особенностей, связанных с определенными локализациями, а также рекомендации, отличные от общих предписаний протокола. Разделы, где изложены общие соображения, принимаются за основу и остаются в силе, если явно не указано иное.

- По поводу хирургического лечения общие указания см. в главе 10.
- По поводу лучевой терапии см. главу 11 и стр. 53.

## **12.1. ОРБИТА**

### **12.1.1. ОПИСАНИЕ**

Ввиду наличия четких анатомических границ и особого планирования терапии (прежде всего облучения) опухоли орбиты считаются особой разновидностью и не рассматриваются совместно с другими опухолями головы и шеи. Поражение лимфоузлов редко наблюдалось в предшествующих исследованиях. Так как локальный контроль только хирургическим путем весьма затруднен, орбита при исключительно местном лечении считается областью с низкими шансами на резекцию R0, что, однако, не указывает на риск-стратификацию, где эРМС орбиты обычно относят к группе стандартного риска.

**Внимание:** Орбитальные опухоли с костной эрозией в значении „костной инфильтрации“ должны быть отнесены к параменингеальным. К эрозии, вызванной только давлением, это не относится!

### **12.1.2. ОПЕРАЦИЯ**

#### **12.1.2.1. ПЕРВИЧНАЯ ОПЕРАЦИЯ**

Как правило, должны использоваться микрохирургические методы. Обычно производится только биопсия со взятием фрагмента опухоли, так как только в исключительных случаях возможна резекция опухоли без потери функции глаза и его придатков. Энуклеация и экзентерация орбиты являются инвалидизирующими операциями и тем самым не показаны в качестве первичного вмешательства и терапевтического контроля (область с низкими шансами на резекцию R0).

#### **12.1.2.2. ВТОРИЧНАЯ БИОПСИЯ**

Вторичное вмешательство для дальнейшей стратификации рассматривается только у тех пациентов, у которых после химиотерапии и облучения при визуализации обнаруживается сомнительная остаточная опухоль. Если при проведении этого вмешательства происходит перфорация костной впадины орбиты, об этом обязательно надо информировать, так как в таком случае независимо от локализации опухоли ее надо классифицировать как параменингеальную опухоль головы/шеи.

#### **12.1.2.3. ВТОРИЧНАЯ РЕЗЕКЦИЯ**

При отсутствии ответа (non-responder), прогрессии опухоли в ходе терапии или наличия остаточной опухоли при визуализирующих исследованиях, проведенных после химиотерапии и облучения, могут рассматриваться аблативные меры. В зависимости от возраста ребенка после экзентерации орбиты может рекомендоваться микрохирургическая реконструкция с использованием лоскута широчайшей мышцы спины или предплечья.

### **12.1.3. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

Показания к ЛТ и дозы облучения, как и при прочих локализациях, определяются гистологией и ответом на химиотерапию; при этом степень резекции здесь не играет существенной роли, так как она редко выходит за рамки первичного вмешательства. С учетом ситуации особого риска (потеря зрения!) во всех случаях необходимо своевременное согласования терапии с Исследовательским центром/экспертным центром по лучевой терапии.

## **12.2. ГОЛОВА/ШЕЯ, ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЕ МЕСТОПОЛОЖЕНИЕ**

### **12.2.1. ОПИСАНИЕ**

Параменингеальная локализация характеризуется непосредственной близостью к костному основанию черепа (с уже возникшей костной эрозией или без нее), а также дополнительным поражением или непосредственной близостью к жизненно важным сосудистым и нервным структурам (внутренняя сонная артерия, позвоночная артерия, черепно-мозговые нервы, твердая мозговая оболочка). Пациенты с интракраниальным распространением опухоли при этом классифицируются отдельно, причем наряду с нижеупомянутыми критериями для параменингеального поражения фиксируется и внутримозговое поражение, если опухолью затронута твердая мозговая оболочка, определенная как граница между вне- и внутримозговым пространством, то есть происходит распространение опухоли через нее или ее инфильтрация. Отнесение опухоли к параменингеальным производится не только на основе этой локализации, но должно по необходимости использоваться и при любых других опухолях, если обнаружена связь опухоли с „параменингеальной системой“. Поэтому, например, если была произведена операция (например, транскраниальная) при опухоли орбиты на основании подозрения на сосудистую опухоль, то эта опухоль должна быть отнесена к „параменингеальным“ опухолям только на основе оперативного доступа, без какой бы то ни было костной инфильтрации, и лечение должно проводиться соответствующим образом.,

#### *Параменингеальное поражение*

Наряду с параменингеальной локализацией определяются также следующие характеристики так называемого параменингеального поражения:

- Эрозия костей основания черепа (инфильтрация) и/или
- Парез черепно-мозговых нервов и/или
- Опухолевые клетки в ликворе

Все опухоли с интракраниальным и интраспинальным расположением считаются параменингеальными. В общем случае при параменингеальных опухолях первичная неинвалидизирующая резектабельность R0 очень маловероятна. При условии дополнительного параменингеального поражения (определение см. выше) или же при наличии внутримозгового компонента опухоли (инфильтрация или проникновение через твердую оболочку) даже вторичное хирургическое удаление дополнительно затрудняется. Здесь стратегия лечения должна основываться на возможности эффективной химиотерапии (оценка ответа!) и облучения опухоли, что составляет ключевую причину плохого прогноза у пациентов этой группы, не получивших облучение в силу возраста.

### **12.2.2. ОПЕРАЦИЯ**

#### **12.2.2.1. ПЕРВИЧНАЯ ОПЕРАЦИЯ**

С учетом размера и локализации опухоли, а также возраста пациента, вмешательство по поводу резекции должно проводиться лишь тогда, когда оно не приведет к продолжительным, тяжелым, не полностью поддающимся коррекции последствиям для пациента (по поводу определения инвалидизирующего вмешательства см. раздел 10.1.3). Из опыта предшествующих исследований известно, что инициальная резекция R0 таких опухолей практически всегда невозможна (область с низким шансом на R0). Если резекция все же необходима, необходимо планировать междисциплинарный хирургический подход (ЛОР-врач, челюстно-лицевой хирург, офтальмолог, нейрохирург). Если резектабельность не гарантирована (как это обычно и бывает), в большинстве случаев должно производиться только первичное вмешательство. Ревизия лимфоузлов проводится только тогда, когда подозрительные на опухолевое поражение подчелюстные/яремно-двубрюшные или парафарингеальные узлы диагностируются на

УЗИ или при МРТ/КТ. Вся группа параменингеальных опухолей головы и шеи относится к областям с низкими шансами на резекцию R0.

#### **12.2.2.2. ВТОРИЧНАЯ БИОПСИЯ**

Как уже указано в общем описании, вторичная биопсия не должна быть рутинным вмешательством: главным образом при этой локализации она используется (после подробного анализа) для того чтобы, например, оценить результаты химиотерапии, когда это не достигается другими (визуализирующими!) методами, или чтобы прояснить природу остаточных структур после химио- или лучевой терапии для выбора последующего лечения. Однако проблема при всех вторичных биопсиях, особенно значимая при параменингеальных опухолях, состоит в том, что доля ложноотрицательных результатов недопустимо высока (причины: нерепрезентативный фрагмент, неверная локализация и т.п.), а процедура часто связана с онкологическими (диссеминация опухолевых клеток!) и общемедицинскими (осложнения!) рисками. Если все же когда-либо необходимо провести вторичную биопсию, она должна производиться на основе междисциплинарного рассмотрения, в ряде случаев микрохирургически, причем обязательно с участием хирурга, осуществлявшего первичное вмешательство, так как ему известен первоначальный статус опухоли.

#### **12.2.2.3. ВТОРИЧНАЯ РЕЗЕКЦИЯ**

Значительные аблативные вмешательства или резекционные меры с инвалидизацией рассматриваются только по окончании лучевой терапии. Такие вмешательства должны производиться в центрах, где практикуется междисциплинарный подход и имеется опыт микрохирургического переноса тканей у облученных пациентов. После предварительного облучения и химиотерапии крупные резекции, затрагивающие основание черепа со вскрытием твердой мозговой оболочки, обычно требуют переноса необлученных тканей при операции.

### **12.2.3. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

У грудных и совсем маленьких детей (возраст менее 1 года) проводить облучение не рекомендуется. У детей младше 3 лет доза облучения мозгового черепа и нейроксиса должна быть снижена до 24 Гр (см. Схему 48).

#### **12.2.3.1. ПРИ ОТРИЦАТЕЛЬНОМ РЕЗУЛЬТАТЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИКВОРА НА ЦИТОЛОГИЮ**

Без обнаружимого интракраниального распространения опухоли:

В зависимости от гистологии и ответа опухоли. Степень резекции менее значима.  
Основание черепа: 32 Гр. Первичная опухоль: 32-44.8 Гр.

Область первичной опухоли и прилегающие к первичной опухоли части основания черепа (плюс страховочный отступ 2-3 см) должны облучаться в дозе 32 Гр в составе единого объема мишени.

Затем после сокращения размера поля проводится „насыщающее“ облучение расширенной области первичной опухоли дополнительной дозой 12.8 Гр, если необходима доза облучения 44.8 Гр ввиду неблагоприятной гистологии или неудовлетворительного ответа опухоли ( $< 2/3$ ). Итак, суммарная доза облучения первичной опухоли равна 32–44.8 Гр, основания черепа – 32 Гр. Наличие или отсутствие заметной эрозии основания черепа не играет роли в выборе процедуры ЛТ, как и наличие или отсутствие неврологического поражения.

С интракраниальным распространением опухоли:

Расширенная область опухоли с обширным включением прилегающих областей головного мозга (как правило, не весь череп): 32 Gy, Первичная опухоль: 32-44.8 Гр.

Область первичной опухоли и интегрированный объем, расширенный приблизительно на 3 см в направлении здоровых тканей (при необходимости с экранированием передних отделов глазного яблока), облучаются до дозы 32 Гр. Затем следует сокращение размера поля и насыщающее облучение области первичной опухоли с отступом 2 см в дополнительной дозе 12.8 Гр, если необходима доза облучения 44.8 Гр ввиду неблагоприятной гистологии или неудовлетворительного ответа опухоли ( $< 2/3$ ). Итак, суммарная доза облучения первичной опухоли равна 32–44.8 Гр (при необходимости – щажение спинного мозга по достижении 36.8 Гр), расширенного объема мишени – 32 Гр.

### **12.2.3.2. ПРИ ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ РЕЗУЛЬТАТЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИКВОРА НА ЦИТОЛОГИЮ**

Мозговой череп и нейроаксис: 32 Гр,

Первичная опухоль: 32–44.8 Гр (в зависимости от гистологии, ответа и степени резекции)

Щажение спинного мозга по достижении 36.8 Гр.

(По поводу ограничения доз см. Схему 48. Не забудьте о кумулятивной токсичности при и/т химиотерапии!)

Область первичной опухоли, весь мозговой череп и весь позвоночник до промежутка между 3 и 4 крестцовыми позвонками (нейроаксис) облучается в выбранном режиме фракционирования указанными дозами. Здесь выбирают ту же методику облучения, что и при медуллобластоме, со смещающимся стыком полей в субокципитальной/шейной области. Затем после завершения облучения позвоночного поля и сокращения черепного поля производится „насыщающее“ облучение расширенной области первичной опухоли дополнительно дозой 12.8 Гр, если необходима доза облучения 44.8 Гр ввиду неблагоприятной гистологии или неудовлетворительного ответа опухоли ( $< 2/3$ ). Таким образом, суммарная доза на первичную опухоль составляет от 32 до 44.8 Гр, на мозговой череп и на нейроаксис 32 Гр (по поводу ограничения доз см. Схему 48).

При прогрессирующем поражении черепно-мозговых нервов или других неврологических симптомах облучение должно производиться рано в силу его быстрого воздействия. Техника облучения для отдельных локализаций зависит от локального распространения опухоли, индивидуальных радиогенных факторов риска и от имеющихся возможностей ЛТ. Рекомендуется согласование с Исследовательским центром. Особенно важно воспроизводимое стабильное размещение пациента, для чего используются фиксирующие маски, вакуумные подушки и т.п.

## **12.3. ГОЛОВА/ШЕЯ, НЕ-ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЕ РАСПОЛОЖЕНИЕ**

### **12.3.1. ОПИСАНИЕ**

Опухоли головы и шеи с непараменингеальной локализацией представляют собой весьма гетерогенную группу опухолей, которую вряд ли можно единообразно описать. В эту категорию попадают такие разные опухоли, как мягкотканые саркомы мышц шеи, околоушной железы, гортани и языка. Здесь для местного лечения в целом справедливо следующее: чем обширнее локальная инфильтрация при непараменингеальной опухоли, чем крупнее опухоль, чем больше она затрагивает важные органы (анатомически сложная область с низкими шансами на R0, см. ниже), тем сложнее обеспечить местный контроль. Тщательно проведенное лечение этих опухолей в ходе предшествующих исследований CWS продемонстрировало вполне хорошие результаты для этой группы локализаций, но, однако, часто за счет нежелательных косметических и функциональных последствий лечения после резекции и/или облучения. Решающее значение имеет четкое различие параменингеальных опухолей от непараменингеальной группы (см. определение на

стр. 61). Поэтому в сомнительных случаях, учитывая вероятность выживаемости, пациентов после исчерпания всех диагностических возможностей следует отнести к группе „больных с параменингеальными опухолями головы и шеи“.

## **12.3.2. ОПЕРАЦИЯ**

### **12.3.2.1. ПЕРВИЧНАЯ ОПЕРАЦИЯ**

С учетом локализации и распространенности опухоли ставится цель ее полной (R0) резекции. В зависимости от возраста и локализации можно рассматривать возможности аблативного хирургического вмешательства, если оно не приведет к стойкой инвалидизации, не поддающейся вторичной коррекции. Ревизия подозрительных лимфоузлов всегда производится, однако не должна осуществляться радикальная шейная диссекция.

### **12.3.2.2. ВТОРИЧНАЯ БИОПСИЯ**

Требования аналогичны указанным в разделе 12.2.2.2 на стр. 61 для параменингеальных опухолей.

### **12.3.2.3. ВТОРИЧНАЯ РЕЗЕКЦИЯ**

При плохом ответе на терапию, локально персистирующей опухоли или опухолях pT3 с участками на КТ/МРТ, подозрительными на остаточную опухоль, радикальная инвалидизирующая операция после лучевой терапии и химиотерапии обычно является единственным выходом.

## **12.3.3. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

### *Техника облучения*

Облучение обычно производится фотонами с боковых противоположных полей. При предполагаемом поражении лимфоузлов шейные и, возможно, надключичные пути оттока лимфы включаются в облучаемый объем. Если того требует ситуация с конкретным пациентом, дополнительно изготавливаются индивидуальные свинцовые экраны для щажения здоровых тканей. Однако должен безусловно соблюдаться достаточный страховочный отступ от объема опухоли (2 см по всех направлениях).

В отдельных благоприятных случаях облучаемый объем может быть ограничен пораженной стороной. При этом должна приниматься во внимание возможная радиогенная асимметрия, связанная с односторонним нарушением роста (например, асимметрия лица). Желательно обсуждение проблемы с Исследовательским центром. Обязательно щажение спинного мозга после достижения дозы 36.8 Гр.

## **12.4. МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА, МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ ИЛИ ПРОСТАТА**

### **12.4.1. ОПИСАНИЕ**

Мочевой пузырь и простата образуют отдельную группу локализаций, так как для этих локализаций наблюдаются определенные особенности, не наблюдающиеся при других опухолях мочеполовой системы (не мочевой пузырь/простата, см. стр. 67). Эти особенности в основном касаются трудностей местного лечения.

1. Удаление мочевого пузыря и простаты не рекомендуется в качестве первичного, так как является инвалидизирующим вмешательством. Так как резекция R0 (даже вторичная) часто достигается только посредством частичной резекции мочевого пузыря или простаты, здесь возникают особые требования к комбинированному лечению (область с низкими шансами на R0).



2. При этом достаточное облучение опухолей мочевого пузыря или простаты редко обходится без серьезных отдаленных последствий с функциональными потерями. Однако оно позволяет избежать немедленной инвалидизации и хотя бы оставляет шанс на функционально приемлемый результат.
3. Ввиду хорошего лимфогенного снабжения этих областей при таких опухолях чаще обычного встречается поражение лимфоузлов, что представляет дальнейшую проблему в обеспечении адекватного местного лечения.

Вследствие всего этого локализация „мочевой пузырь/простата“ (в противоположность группе локализаций „мочеполовая система, не мочевой пузырь/простата“) в ходе всех международных исследований была сочтена локализацией более высокого риска.

## **12.4.2. ОПЕРАЦИЯ**

### **12.4.2.1. ПЕРВИЧНАЯ ОПЕРАЦИЯ**

Резекция R0 оправдана в редких случаях опухолей купола мочевого пузыря и проводится, когда опухоль может быть удалена с достаточным страховочным отступом без повреждения устьев мочеточников, треугольника и устья мочевого пузыря (область с низкими шансами на R0). Во всех прочих случаях, которые встречаются значительно чаще, первичная резекция R0 должна включать в себя удаление мочевого пузыря и/или простаты с суправезикальным отведением мочи. Это представляет собой инвалидизирующее вмешательство и поэтому не предусмотрено в качестве первичного вмешательства. Поэтому при такой локализации обычно проводится только взятие образца опухоли посредством **биопсии**.

Для оценки дальнейшего хода лечения и при необходимости для планирования дальнейших оперативных вмешательств важно, чтобы хирург уже при первой операции мог указать точное место возникновения опухоли (с различением мочевого пузыря/простаты). Опухоли простаты

- обнаруживаются по задержке мочи или нарушениям мочеиспускания,
- вызывает приподнимание устья мочевого пузыря и
- пальпируются при ректальном исследовании.

При наличии этой триады симптомов вероятно опухоль простаты, а не мочевого пузыря.

### **12.4.2.2. ВТОРИЧНАЯ БИОПСИЯ**

Если визуализирующие исследования, а также ректальное обследование, через 8–9 недель (после 1-го цикла химиотерапии) не обнаруживают признаков остаточной опухоли, вторичная биопсия в данном исследовании не предусматривается. Однако если при одном из визуализирующих исследований обнаруживается описываемая структура, про которую неясно, представляет ли она собой рубцовую ткань или все еще жизнеспособную опухоль, то может быть показана биопсия, если ткань неясной природы не может быть удалена в ходе вторичной резекции. По общему правилу здесь нужна не эндоскопическая или УЗИ-контролируемая, а открытая биопсия, так как речь идет об опухоли, исходящей из мышц. При этом важно взять биопсию именно в месте расположения первичной опухоли: вмешательство на мочевом пузыре при опухоли простаты не имеет ценности.

## **12.4.3. ВТОРИЧНАЯ РЕЗЕКЦИЯ**

В редких случаях (благоприятная гистология – эРМС, невозможность облучения, стадия T1, хороший ответ на химиотерапию, опухоль резектабельна при сохранении функции опорожнения мочевого пузыря) можно рассмотреть возможность резекции R0. В общем случае, однако, вторичная резекция проводится только после облучения.

Если и после облучения наблюдается остаточная опухоль, тогда рассматривается возможность радикального удаления опухоли в зависимости от данных обследования, в

крайнем случае вплоть до экзентерации малого таза с радикальным суправезикальным отведением мочи и, возможно, колостомией. С другой стороны, руководители исследования анализируют серию пациентов, у которых удастся полностью удалить остаточную опухоль треугольника мочевого пузыря или простаты, сохранив контроль над мочеиспусканием и опорожнение мочевого пузыря через естественные пути (иногда для этого приходится пожертвовать репродуктивной функцией). Однако такие процедуры требуют значительного опыта, касающегося не только техники операций, но и оценки данных исследования опухоли в общем контексте лечения. Поэтому мы настоятельно рекомендуем консультацию с руководством исследования.

#### ***Пластика мочевого пузыря***

Если необходима резекция мочевого пузыря, то для конкретного случая, принимая во внимание онкологические предпосылки резекции, нужно решить, будет ли при резекции сначала производится только временное суправезикальное отведение мочи или уже в рамках этого вмешательства будет проводиться пластика мочевого пузыря (например, резервуар Mainz-Pouch). Не позднее чем по окончании общего курса лечения, однако, надо рассмотреть вопрос о создании удерживающей катетеризируемой стомы.

### **12.4.4. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

При лучевой терапии мягкотканых сарком в тазовой области особенно важно щажение зон роста в тазовом скелете и тазобедренных суставов, чтобы минимизировать, а по возможности и исключить нарушения роста и/или асимметрию, возникающую в ходе роста. Однако это требование не может быть удовлетворено, если при этом опухоль облучается с недостаточным (менее 2 см) отступом от ее краев. Объем мишени при лучевой терапии определяется на основе распространения опухоли до терапии, по результатам первоначальных томограмм (КТ, МРТ).

В целях щажения здоровых тканей следует использовать дифференцированные подходы, такие как четырехпольное (Box) или подвижное облучением с КТ-планированием. Малый таз в целом при этом однородно облучается только при крупных опухолях и/или поражении локорегионарных путей оттока лимфы.

Для локального дозонасыщения (буст) при благоприятных анатомических условиях возможна интерстициальная терапия иридием-192. Так как при этом возникают особые риски и необходимость документирования, во всех случаях перед использованием брахитерапии рекомендуется консультация с Исследовательским центром.

#### ***Щажение яичников***

Если это целесообразно и практически возможно, то в случае предполагаемой радиационной нагрузки на яичники надо стремиться оперативным или эндоскопическим путем сместить их можно дальше от края облучаемой области. Хотя сохранение фертильности часто невозможно из-за высоких доз рассеянного излучения и крайне высокой восприимчивости половых клеток к нему, это вмешательство „окупается“ тем, что может сохраниться хотя бы остаточная гормональная функция (ввиду несколько лучшей переносимости облучения эндокринно-активными клетками яичников).

#### ***Облучение путей оттока лимфы***

Если необходимо облучение путей оттока лимфы, они включаются в объем мишени для облучения первичной опухоли и облучаются по гиперфракционированной (ускоренной) схеме до достижения риск-адаптированной суммарной дозы. При этом получаются очень большие объемы мишеней со значительной лучевой нагрузкой на фрагменты кишечника, и поэтому можно заменить ускоренное облучение гиперфракционированием с двумя дозами по 1.2 Гр в день или конвенциональным фракционированием с одной дозой 1.8 Гр в день (см. Схему 48).

## **12.5. МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА, НЕ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ / ПРОСТАТА**

### **12.5.1. ОПИСАНИЕ**

К этой категории относятся разнообразные опухоли, такие как паратестикулярная рабдомиосаркома, РМС влагалища и РМС матки. Эти три локализации рассматриваются по отдельности.

Здесь важно отличать эти опухоли от других опухолей малого таза, которые могут естественным образом инфильтрировать влагалище и матку, однако относятся к группе „других“ локализаций. Опухоли малого таза не лежат на средней линии, а, по многочисленным данным, обнаруживаются по одностороннему расположению (согласно стороне их возникновения) со смещением срединно расположенных органов (матка или влагалище) в противоположную сторону.

### **12.5.2. ОПЕРАЦИЯ**

#### **12.5.2.1. ПАРАТЕСТИКУЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ**

Удаление одного яичка с высоким иссечением семенного канатика по внутреннему паховому кольцу через паховый разрез является операцией выбора и не считается инвалидизирующей операцией. При инфильтрации мошонки должна проводиться гемискротэктомия, которая также считается неинвалидизирующим вмешательством.

Хотя паратестикулярные опухоли сравнительно часто связаны с поражением лимфоузлов, хирургическая ревизия местоположения ближайших лимфоузлов **не производится** (при левосторонних опухолях – в области левой почечной вены, при правосторонних опухолях – с двух сторон в верхней паракавальной области на высоте устья семенной вены). Необходим тщательный контроль этой области в ходе дальнейших УЗИ-, КТ- и МРТ-исследований ( $\pm$  гадолиний).

Если регионарные лимфоузлы по результатам УЗИ и томографии (МРТ  $\pm$  КУ) не имеют явных признаков поражения, опухоль полностью удалена и край резекции семенного канатика гистологически не имеет признаков опухоли, пациента относят к стадии I, а операцию считают резекцией R0.

Даже если лимфоузлы согласно радиологическим критериям подозрительны на опухолевое поражение (размер  $> 2$  см, контрастирование на КТ, отсутствие клинической/инфекционной корреляции), в рамках первой операции до химиотерапии не предусмотрена лимфаденэктомия. Сначала нужно подождать эффекта химиотерапии.

Только в случае клинического поражения лимфоузлов, оставшегося после предшествующего лечения, проводится местное лечение (радикальная лимфаденэктомия или же ЛТ) на неделе 9–10. Для левосторонних опухолей оно включает в себя область над левой почечной веной до ворот левой почки, направо до правого края полой вены и в каудальном направлении вдоль обоих подвздошных сосудов до паха. Для правосторонних опухолей резекция еще шире: лимфоузлы вдоль обоих почечных вен, парааортальные и паракавальные с обеих сторон и справа вдоль обоих подвздошных сосудов до паха.

#### **12.5.2.2. РАБДОМИОСАРКОМА ВЛАГАЛИЩА**

Обычно это ботриоидная саркома, которая, как правило, растет в просвете влагалища и затем наружу и не инфильтрирует в малый таз. Ответ на химиотерапию обычно хороший, так что первичная инвалидизирующая операция с резекцией влагалища не показана. Как правило, в ходе первичного вмешательства производится только **биопсия**. При этом особенно важно в ходе первой операции максимально точно определить место возникновения опухоли. Только в этом случае при дальнейших исследованиях или операциях можно будет произвести их там, где нужно.

*Вторичная операция*

Если возможно (благоприятная гистология!) или настоятельно необходимо (ввиду возраста!) полностью отказаться от лучевой терапии, то на неделе 9–10 можно провести вагиноскопическое исследование под анестезией. Если еще осталась небольшая остаточная опухоль, может быть достаточной локальная резекция со щажением уретры и передней стенки прямой кишки. Только в очень редких случаях отсутствия ответа (non-responder) и при наличии остаточной опухоли после химио- и лучевой терапии требуется радикальная резекция с удалением влагалища (перед этим обязательно обсуждение с руководителями исследования), причем можно рассмотреть возможность реконструкции влагалища тканями кишечника в рамках позднейших операций.

### **12.5.2.3. РАБДОМИОСАРКОМА МАТКИ**

Эта очень редкая опухоль возникает почти исключительно у девочек и девушек более старшего возраста, во время или после наступления половой зрелости. По данным IRS (Hays et al, 1985, Raney et al, 1990), такие девушки имеют реальный шанс на выживание, только если опухоль полностью удалена вместе с маткой, потому что эти опухоли обычно плохо отвечают на химиотерапию. Этому противоречат данные исследований CWS, где, однако, в ходе трех предшествующих исследований CWS-81, 86 и 91 было обнаружено только 4 случая мягкотканых сарком матки. Два из этих четырех случаев представляли собой недифференцированную мягкотканую саркому, два – эмбриональную РМС. Ни в одном из этих случаев не была достигнута стадия I, но в 2 из 3 оцениваемых случаях наблюдался хороший ответ опухоли на химиотерапию. В сочетании с достаточным местным лечением (вторичная гистерэктомия или облучение в дозе 35 Гр) в трех из четырех случаев была достигнута полная ремиссия (одна пациентка с недифференцированной саркомой стадии IV умерла в ходе прогрессии заболевания). Две пациентки из 4 к моменту оценки (май 1996) по-прежнему находились в полной ремиссии (у одной пациентки с недифференцированной саркомой стадии IIВ возник нодальный рецидив, и она скончалась). Время последующего наблюдения в одном из оставшихся случаев было 74 месяца (эРМС, стадия III), в другом – 10 месяцев (эРМС, стадия IV).

Таким образом, представляется, что при эмбриональной РМС применима концепция CWS о неинвалидирующем первичном вмешательстве, но число пациенток слишком мало для того, чтобы сформулировать окончательные утверждения. Поэтому при такой локализации опухоли принимается индивидуальное решение: либо (в отличие от всех прочих локализаций!) целесообразна первичная полная резекция, включая радикальную лимфаденэктомию явно пораженных узлов (поражение по данным МРТ/УЗИ, подтверждение – срочная гистология!), либо надо попытаться провести органосохраняющее лечение с началом химиотерапии после первичного вмешательства и, при необходимости, с лучевой терапией, тем более что имеется действенный метод местного лечения – эндолюминальная брахитерапия.

## **12.5.3. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

### **12.5.3.1. ПАРАТЕСТИКУЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ**

При паратестикулярных опухолях часто наблюдается поражение лимфоузлов. При этом в ходе трех исследований CWS-81/-86/-91 только в общей сложности 10 из 77 (=13%) доступных для анализа случаев паратестикулярной рабдомиосаркомы были отнесены к случаям с поражением регионарных лимфоузлов. Правда, прогноз ухудшается, когда терапия регионарных лимфоузлов не проводится последовательно. С другой стороны, на основе хороших результатов предшествующих исследований CWS и результатов SIOP представляется оправданным ограничивать применение радикальных операций при ревизии лимфоузлов, например, в пользу облучения путей оттока лимфы. Показания и доза облучения определяются, разумеется, гистологией, TNM-статусом опухоли, ее

резектабельностью и ответом на химиотерапию. Облучению подвергается весь первоначальный объем опухоли с отступом 2 см со всех сторон.

Пациенты с инициальным поражением тазовых лимфоузлов, у которых это поражение не полностью регрессировало после первого цикла химиотерапии (КТ/МРТ) и у которых к 9/10 неделе не была проведена лимфаденэктомия, а лишь ревизия лимфоузлов с благоприятной гистологией, одновременно со вторым циклом химиотерапии получают также облучение путей оттока лимфы в риск-адаптированной дозе, по возможности интегрированное с облучением первичной опухоли.

У мальчиков с поражением мошонки, семенного канатика или придатка яичка в область облучения включается вся мошонка. Лишь редко у детей удается обеспечить эффективное щажение контралатерального яичка. Обычно наряду с бесплодием к подростковому возрасту возникает и дефицит андрогенов, требующий заместительной терапии.

#### **12.5.3.2. ВЛАГАЛИЩЕ И МАТКА**

Лечение РМС влагалища и матки производится в соответствии с аналогичными критериями. Здесь особенно важно, чтобы по незнанию принципов CWS заболевшим девочкам с самого начала не проводили инвалидизирующую гинекологическую операцию. При этом, хотя в рамках лечения локализованных мягкотканых сарком матки первичное инвалидизирующее вмешательство не является предпочтительным, однако не может быть исключено (решение принимается индивидуально). В качестве особой техники облучения здесь следует упомянуть интралюминальную брахитерапию, которая часто эффективна и может использоваться в щадящем режиме. Технические аспекты следует обсудить с Исследовательским центром.

### **12.6. КОНЕЧНОСТИ**

#### **12.6.1. ОПИСАНИЕ**

Саркомы мягких тканей плечевого и тазового пояса, а также смежных мышц туловища относятся к саркомам конечностей, так как они демонстрируют сходство с саркомами, поражающими произвольную мускулатуру конечностей. От них отличаются такие опухоли туловища, как:

- Забрюшинные опухоли,
- Интраперитонеальные / абдоминальные опухоли,
- Опухоли костных структур грудной клетки,
- Опухоли легочных /плевральных структур грудной клетки,

лечение которых отдельно описано в рамках группы локализаций „Другие“ (см. стр. 73).

#### **12.6.2. ОПЕРАЦИЯ**

Часто можно сохранить конечность, но только при помощи комбинированного лечения. С этим связаны специфические риски, прежде всего обусловленные вопросом, возникнет ли (и с какого времени) неконтролируемый местный рецидив. При междисциплинарном принятии решения должно своевременно учитываться основное правило „жизнь важнее руки или ноги“.

##### **12.6.2.1. ПЕРВИЧНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО**

###### **12.6.2.1.1. Планирование операции**

Границы резекции и метод подготовки планируются посредством МРТ. При этом сравнительно хорошо оцениваются локализация в группах мышц и возможная инфильтрация кости. Однако нередко плохо идентифицируется поражение фасций и суставных поверхностей, а также инфильтрация нервов и сосудов. Первичная резекция R0

тем более реальна, чем лучше доступные визуализирующие методы и возможности первичной реконструкции, такие как, например:

1. Замещение мягких тканей (нередко в форме пластики свободным лоскутом);
2. Замещение сосудов;
3. Сращивание дефектов нервов;
4. Замещение при краевой или сегментальной резекции кости;
5. Реконструкция мышечной функции путем пересадки или интерпозиции сухожилий.

Всегда, когда это возможно, биопсию должен проводить тот же хирург, который проводит окончательную операцию, чтобы избежать обычных ошибок (неверное расположение разреза, удаленные дренажи по Редону, неадекватная биопсия). Поэтому уже разрез при биопсии должен проводиться так, чтобы рубец в случае последующей резекции можно было включить в область оперативного доступа. Уже при планировании операции необходимо принимать во внимание особые проблемы, которые могут возникнуть из-за сочетания с облучением. Это следующие проблемы:

- Отставание в росте из-за необходимости включения эпифизов в поле облучения;
- Патологические переломы с краевой резекцией кости;
- Лимфатический отек после удаления регионарных лимфоузлов в случаях, когда облучение все же необходимо, прежде всего в плечевой и паховой области;
- Рубцовые контрактуры.

Особенно обширные резекции и реконструкции прежде всего бывают необходимы при лечении маленьких детей в возрасте до 3 лет, для которых облучение затруднено или (чаще всего) невозможно.

#### ***12.6.2.1.2. Тактика операции***

Вопрос о полном удалении опухоли (резекция R0) обычно решается только после тщательного (гистологического!) анализа хирургического препарата. Поэтому при всех серьезных реконструктивных мерах (замещение нервов, свободные лоскуты, замещение костей) по возможности должно применяться двухмоментное вмешательство.

#### ***12.6.2.1.3. Хирургическое вмешательство в местах расположения лимфатических узлов***

Операция на лимфоузлах должна производиться только при клиническом подозрении на их поражение (УЗИ, КТ/МРТ). Исключениями являются альвеолярная рабдомиосаркома (аРМС), эпителиоидная саркома (ЭС) и светлоклеточная саркома (СКС): ввиду резко повышенной опасности лимфогенного распространения опухолей этой гистологии показан анализ (взятие фрагмента) сторожевого лимфоузла, обычно в паху или подмышечной области. Если при срочном гистологическом исследовании обнаруживаются живые опухолевые клетки, необходимо дальнейшее исследование тазовых лимфоузлов. На основе ретроспективного анализа показано, что до ревизии паховой/подмышечной области при этих опухолях должно проводиться МРТ высокого разрешения ± гадолиний (частотно-селективное насыщение жировой ткани), чтобы для выработки будущей стратегии оценить, имеет ли МРТ большую эффективность по сравнению с УЗИ в выявлении минимального поражения при отсутствии других изменений в лимфоузлах. С точки зрения терапии легкодоступные лимфоузлы (пах, подмышечная область) чаще удаляются хирургическим путем при радикальной лимфаденэктомии, тогда как для вышележащих лимфоузлов (надключичные, параподвздошные) более применима лучевая терапия.

#### ***12.6.2.2. ВТОРИЧНАЯ РЕЗЕКЦИЯ (SR)***

Именно при локализации в конечностях опухоли, для которых возможна только резекция R2, после предоперационной лучевой и химиотерапии могут стать операбельными с возможностью резекции R0.

### 12.6.2.3. ОСОБЕННОСТИ ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЛОКАЛИЗАЦИЯХ

Схема 50. Особенности при операциях на туловище

Локализация	Шансы на R0	Особенности
Брюшная стенка	высокие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• перед операцией удостовериться, что опухоль располагается только экстраперитонеально</li> <li>• при иссечении всех слоев с захватом брюшины, стабилизация мышечного слоя аллогенным материалом (гортекс, пролен); когда локальной пластики перемещенным лоскутом недостаточно, возможны свободные лоскуты</li> </ul>
Спина, паравертебральная область	низкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• раннее планирование с оценкой, понадобится ли сотрудничество с нейрохирургом или ортопедом</li> <li>• закрытие дефекта с помощью лоскутной пластики</li> <li>• в верхней части грудного отдела – учет подвижности лопаток</li> </ul>

Схема 51. Особенности при операциях на верхних конечностях

Локализация	Шансы на R0	Особенности
Плечо	низкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• близкое соседство с плечевым сплетением и крупными сосудами</li> <li>• при необходимости замещение добавочного нерва, надлопаточного нерва, подмышечного нерва; может потребоваться частичная резекция лопатки</li> <li>• хорошая доступность широчайшей мышцы спины для функциональной реконструкции мышц</li> </ul>
Плечевая часть руки	высокие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• большая мышечная масса</li> <li>• только две мышечные функции: разгибание и сгибание</li> <li>• функция лучевого нерва относительно хорошо замещается</li> </ul>
Локоть	низкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• скудное мягкотканное покрытие</li> <li>• с трудом соблюдается страховочный отступ</li> <li>• прогноз реконструкции нервов хороший, особенно у детей</li> </ul>
Предплечье	высокие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• близкое соседство важных структур</li> <li>• многочисленные мышечные функции</li> <li>• две сосудистые оси, без одной из которых можно обойтись</li> <li>• хороший прогноз реконструкции нервов, зависящий от возраста</li> </ul>
Лучезапястный сустав	низкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• очень близкое соседство важных структур, но также хорошие возможности реконструкции, при необходимости с артродезом лучезапястного сустава</li> </ul>
Кисть	низкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• при оценке целесообразности сохранения конечности важно не число пальцев, а сохранение функции захвата</li> </ul>

Схема 52. Особенности при операциях на нижних конечностях

Локализация	Шанс на R0	Особенности
Ягодичная область	высокие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• большая мышечная масса</li> <li>• хорошая возможность функциональной компенсации</li> <li>• важно соседство с седалищным нервом</li> </ul>
Паховые сгибы	низкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сложность в отграничении от бедренных сосудов</li> <li>• относительно хорошо реконструируется бедренный нерв</li> </ul>
Бедро	высокие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• большая мышечная масса в области коленного сустава</li> <li>• может понадобиться раннее перемещение сухожилий (даже полная потеря функций сгибания и разгибания может быть функционально компенсирована и предпочтительнее протезирования)</li> </ul>
Область коленного сустава	низкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• очень скудное покрытие мягкими тканями</li> <li>• близкое соседство сосудов и нервов</li> </ul>
Голень	низкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• в проксимальных 2/3 относительно большая мышечная масса, начиная от участка трифуркации три сосудистые оси (без 1–2 можно обойтись), в дистальной части голени очень мало мягких тканей и близость важных структур</li> </ul>
Ступня	низкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ампутации в области пальцев ног и передней части стопы дают возможность относительно хорошей функциональной компенсации, в отличие от области пятки; здесь целесообразность сохранения конечности определяется сохранением функции ходьбы</li> </ul>

### 12.6.3. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

В протоколе CWS-91 локализация опухоли в конечностях обязательно означала отнесение к группе высокого риска с более высокой дозой облучения. Но на основании существующего сейчас опыта, частично благоприятного, характеристика сместилась в пользу риск-адаптированных показаний и доз. Лучевая терапия проводится в ускоренном режиме одновременно с химиотерапией в ходе второго цикла ХТ начиная с 10 недели, по 2 фракции (каждая 1.6 Гр) в день, 5 раз в неделю, до суммарной дозы 32–44.8 Гр (в зависимости от гистологии, ответа опухоли и достигнутой степени резекции).

#### Техника облучения

При облучении по поводу мягкотканых сарком конечностей нужно обратить внимание на то, чтобы соблюдался достаточный страховочный отступ от исходного объема опухоли (обязательно проведение МРТ и/или КТ до терапии). Все рубцовые компоненты и места выхода дренажей должны быть окружены „страховочной каймой“. Тем не менее никогда не следует облучать всю окружность конечности, чтобы избежать констриктивного фиброза и обеспечить возможность оттока лимфы. Обычно облучение производится фотонами с противолежащих стоячих полей. Иногда необходимы муляжи для уменьшения „эффекта лавины“ (Aufbaueffekt), когда предполагается высокий риск рецидива в поверхностных тканевых слоях. Однако при этом усиливается острая кожная



реакция. В качестве альтернативы при поверхностной локализации опухоли часть облучения может быть произведена электронами с адаптацией по радиусу действия (энергии). Облучение очень больших объемов, компартментальное, сейчас обычно не рекомендуется, но в отдельных случаях – например, при контаминации всей операционной области в результате разрыва опухоли – все же необходимо. Более важную роль, чем величина объема мишени, играет правильное топографическое согласование облучаемого объема с локализацией опухоли. После особенно сложных операций, таких как резекция нерво-сосудистых пучков с реконструкцией (трансплантация сосудов, нервов, сухожилий, лоскутов кожи), техника облучения должна в деталях обсуждаться с Исследовательским центром. Лимфоузлы при подозрении или уверенности в их поражении отдельно облучаются риск-адаптированными дозами в рамках ограниченного объема во избежание радиогенных последствий (фиброза), если длина путей тока лимфы между ними и первичной опухолью велика. Если речь идет о коротких путях тока лимфы, рекомендуется использовать единый объем облучения. Желательно обсуждение с Исследовательским центром.

## **12.7. ПРОЧИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ**

### **12.7.1. ОПИСАНИЕ**

Группа локализаций „Другие“ включает в себя многочисленные, в основном довольно редкие, конкретные локализации. Поэтому, в отличие от предшествующих разделов, здесь нужно рассмотреть опухоли некоторых отдельных групп в качестве примеров.

### **12.7.2. ОПЕРАЦИЯ**

#### **12.7.2.1. ГРУДНАЯ КЛЕТКА**

Для **торакальных операций** справедливо следующее: карциномы плевры и перикарда, а также признаки наличия злокачественных клеток в плевральном или перикардиальном выпоте означают стадию III (pT3c, а иногда и стадию IV) и, как правило, исключают первичные хирургические меры, кроме паллиативных вмешательств.

##### *Вторичная биопсия*

Торакоскопическая (при необходимости видеоконтролируемая) вторичная биопсия может быть нужна только при наличии остаточной опухоли/рубцевания с локализацией в грудной стенке, плевре, диафрагме или средостении, однако обычно используется в виде исключения. Плотные плевральные спайки могут сделать торакоскопическую биопсию невозможной. В таком случае нужно провести диагностическую торакотомию.

##### *Вторичная резекция*

Вторичная резекция R0 остаточной опухоли в торакальной области после химиотерапии ( $\pm$  лучевая терапия) должна считаться искомой целью для первично-распространенных опухолей. Инвалидизация в смысле снижения качества жизни обычно умеренная. Операбельность должна исследоваться в каждом конкретном случае. Хирургические меры эквивалентны таковым при первичной операции.

- При опухолевом поражении позвоночника или распространении опухоли в межпозвоночные отверстия или интраспинально вмешательство должно производиться совместно с ортопедом и/или нейрохирургом.
- При резидуальном поражении может быть имплантирован afterloading-катетер для послеоперационной брахитерапии.
- При отсутствии терапевтических альтернатив может быть показана пневмонэктомия или резекция пищевода.

*Биопсия лимфоузлов, лимфаденэктомия*

При опухолях легких и пищевода, при которых производится первичная или вторичная (после лучевой и химиотерапии) резекция R0, в ходе резекции первичной опухоли может осуществляться типичная для опухолей этих органов лимфаденэктомия, если показано поражение этих лимфоузлов на МРТ/при срочной гистологии, однако при этом не повреждаются нервные структуры (диафрагмальный нерв, возвратный нерв). При опухолях грудной стенки, диафрагмы и средостения возможен отток лимфы во многих направлениях, и поэтому систематическая лимфаденэктомия невозможна. Однако следует провести биопсию окружающих лимфоузлов в средостении и на грудной стенке.

#### *Области с высокими шансами на проведение R0*

В качестве области с высокими шансами на R0 рассматривается грудная стенка, особенно при небольших опухолях с ограниченным поражением одного-двух межреберий и/или ребер. Возможны резекция и реконструкция без значительного нарушения функций.

#### *Области с низкими шансами на проведение R0*

В качестве области с низкими шансами на R0 рассматривается паравертебральное средостение.

Ниже кратко обобщается информация о том, когда резекция R0 считается возможной или невозможной при принятии первичного решения для опухолей грудной клетки, а также какие факторы и конкретные локализации позволяют выделить область с низкими шансами на R0, где практически никогда невозможна первичная резекция R0.

### **12.7.2.2. ГРУДНАЯ СТЕНКА**

#### *Резекция R0*

По возможности – резекция опухоли единым блоком (en bloc) с мягкими тканями и соседними не пораженными опухолью ребрами (с краниальной и каудальной стороны) от головок ребер до хрящевых частей с вентральной стороны. При опухолевом поражении мышц грудной стенки за пределами межреберных мышц, подкожных тканей или кожи резекция должна охватывать все слои грудной стенки. Необходима реконструктивная пластика грудной стенки.

#### *Области с низкими шансами на проведение R0*

- Опухоли с поражением позвоночника или с распространением в межпозвоночные отверстия или интраспинальное пространство.
- Опухоли T2 (кроме поражения соседних ребер или грудины и/или поражения легкого, когда возможна резекция R0, требующая максимум лобэктомии).

### **12.7.2.3. ДИАФРАГМА**

#### *Резекция R0*

Полная резекция диафрагмы. Реконструктивное замещение искусственным материалом или мышечная пластика.

#### *Области с низкими шансами на проведение R0*

Опухоли T2 (кроме поражения легкого, когда возможна резекция R0, требующая максимум лобэктомии).

### **12.7.2.4. СРЕДОСТЕНИЕ**

#### *Резекция R0*

В основном первичное вмешательство возможно только при инкапсулированных опухолях.

#### *Случаи с низкими шансами на проведение R0*

Опухоли T2 (кроме локального поражения перикарда).

#### **12.7.2.5. ЛЕГКИЕ**

##### *Резекция R0*

Ввиду оттока лимфы через поверхность легкого к его корню резекция R0 предполагает лобэктомия. Для опухолей, выходящих за границы доли легкого, может быть необходимой билобэктомия или пневмонэктомия. Дополнительно проводится медиастинальная ипсилатеральная лимфаденэктомия. Нужно учесть, что пневмонэктомия является инвалидизирующим вмешательством, а последующая химиотерапия может быть осложнена нагрузкой на сердце. Пневмонэктомия ведет у детей к атрофии гемиторакса и к сколиозу. У подростков детей это побочное явление не так сильно выражено.

*Случаи с низкими шансами на проведение R0*

- Распространение опухоли до бифуркации
- Опухоли T2 (кроме ограниченного поражения грудной стенки, перикарда или диафрагмы, когда возможна резекция R0 с частичной резекцией этих структур)

#### **12.7.2.6. ПИЩЕВОД**

##### *Резекция R0*

В тех редких случаях, когда здесь возможна резекция R0, необходима двухполостная операция с резекцией пищевода и интерпозицией желудка.

#### **12.7.2.7. ТУЛОВИЩЕ**

Это опухоли следующих локализаций:

- Передняя брюшная стенка до паховой области
- Спина до ягодиц

**Внимание:** Опухоли ягодичных мышц и мышц плечевого пояса, а также смежных мышц туловища, относят к опухолям конечностей! Как правило, следует стремиться к полной резекции опухоли. Посредством современных реконструкционных мер даже при обширной резекции можно добиться отличных косметических и функциональных результатов. При интраспинальном распространении опухоли необходима совместная работа с нейрохирургами. При этом область глубинного расположения МгТС возле позвоночника является областью с низкими шансами на резекцию R0.

#### **12.7.2.8. ЗАБРЮШИННОЕ И ВНУТРИБРЮШИННОЕ ПРОСТРАНСТВО**

Забрюшинные мягкотканые саркомы обычно располагаются близко к позвоночнику в паравертебральной мускулатуре (поясничная мышца, квадратная мышца поясницы) и в 30% случаев образуют отростки, распространяющиеся в один или несколько межпозвоночных каналов. Часто из-за огромной величины опухоли невозможно определить точный участок, откуда она исходит; нередко даже не получается различить внутри- и забрюшинные опухоли. Из литературных данных можно сделать вывод, что мягкотканые саркомы забрюшинного пространства, как и интраабдоминальных органов, прогностически неблагоприятнее, чем, скажем, саркомы органов мочеполовой системы или конечностей. Как можно предположить на основе наших анализов, плохой прогноз при этой локализации определяется не столько биологическими свойствами опухоли, сколько

- Долгим периодом времени между возникновением опухоли и появлением первых симптомов и, следовательно, относительно более высокая доля очень распространенных, множественно-инфильтрирующих и часто уже диссеминированных опухолей;
- Проблематичностью достаточного локального контроля (операция/лучевая терапия), часто из-за очень сложных топографических отношений (например, РМС билиарной системы поблизости от ворот печени, воротной вены, головки

поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки) и тем самым из-за ранней инвазии жизненно важных структур.

### *Первичная операция*

Резекция должна производиться только в случаях, когда есть обоснованная надежда на возможность резекции R0, то есть резекции в пределах здоровых тканей. В прочих случаях целесообразно ограничиться биопсией в качестве первичного вмешательства и на фоне гистологических данных снова произвести оценку после лучевой и химиотерапии.

При интраабдоминальных опухолях была показана целесообразность следующей хирургической стратегии. В качестве первого шага при операции фиксируется расположение илеоцекальных сосудов, аорты, нижней полой вены и одновременно почечных ножек и мочеточников. Разделение производится из каудального в краниальном направлении, а также от илеоцекальных сосудов в направлении диафрагмы. Медиально растущие опухоли часто муфтообразно или даже полностью охватывают эти сосуды, так что опухоль волей-неволей приходится разделять, чтобы получить доступ к крупным сосудам. С технической точки зрения для этого хорошо подходит метод высокочастотной диатермии или технология CUSA, так как при этом снижается вероятность распространения опухолевых клеток. В зависимости от опухолевой инфильтрации все же можно добиться резекции R0 посредством различных, однако порой радикальных мер. Приведем примеры инфильтрации:

- Корень брыжейки → захват больших петель кишечника
- Гепатодуоденальная связка → резекция по Уипплу
- Печень → частичная резекция доли печени  
(если поражена только правая или левая часть ворот печени!)

Лучший хирургический доступ при ретроперитонеальных опухолях – трансабдоминальный. Только при этом способе можно полностью обнажить опухоли, обычно имеющие огромные размеры, и при необходимости провести мультивисцеральную резекцию. Все прочие (частично описанные в литературе) методы доступа, по нашему мнению, не допускают резекции R0 по аналогии с условиями данного протокола. Первый вопрос, на который надо ответить после лапаротомического разреза, – это вопрос о поражении близлежащих органов, особенно висцеральных органов, крупных забрюшинных сосудов, позвоночника и межпозвоночных отверстий.

### *Вторичная операция*

В группе локализаций „забрюшинное пространство/брюшная полость“ практически нет показаний для чисто диагностической вторичной биопсии. При наличии остаточной опухоли, видной в ходе визуализирующего исследования, вторичная биопсия не даст новой информации, а риски и нагрузка при повторной операции могут быть значительными; в то же время при опухолях, не видных в ходе визуализирующих исследований, вскрытие забрюшинного пространства запрещено, тем более что „точность“ при такой биопсии близка к вероятности случайного попадания. Единственное исключение, при котором есть показания ко вторичной диагностической биопсии, – наличие атипичных рубцов (дифференциальный диагноз с остаточной опухолью), однако ввиду сложного расположения эта проблема скорее будут решаться в рамках вторичной резекции.

Если после лучевой терапии/химиотерапии предполагается наличие макроскопических опухолевых структур, по возможности необходимо удалить всю остаточную опухолевую ткань и всю рубцовую ткань и особенно тщательно исследовать последнюю на присутствие остаточной опухоли.

Если расположение жизненно важных структур это в целом позволяет, можно посредством резекции R0 ранее пролеченной опухоли произвести saniрующее местное лечение, в том числе инвалидизирующее.

#### *Области с низкими шансами на R0*

В целом с точки зрения местного лечения вся эта группа локализаций должна считаться областью с низкими шансами на R0. Однако здесь можно особо выделить опухоли желчевыводящих путей, так называемой „no touch“ области, так как ретроспективно установлено, что резекция R0 здесь не была возможна практически никогда, причем дополнительно усложняет ситуацию двустороннее поражение ворот печени и внутрпеченочных желчных протоков. В этих подобластях всегда первоначально осуществляется только биопсия, а перед окончательной резекцией обязательно проводятся химио- и лучевая терапия.

#### **12.7.2.9. МАЛЫЙ ТАЗ**

Эти опухоли, которые исходят из мышц малого таза и часто инфильтрируют мочевого пузырь, прямую кишку и внутренние половые органы, следует отличать от опухолей мочеполовой системы (см. локализации „мочеполовая – мочевой пузырь/простата“ и „мочеполовая – не мочевой пузырь/простата“ и приведенные там же методы различения).

#### *Первичная операция*

Обычно при распространенных опухолях этой локализации в качестве первичного вмешательства возможна только биопсия. При этом результаты исследования опухоли должны быть очень тщательно задокументированы (чертеж и протокол операции).

#### *Вторичная операция*

Если после лучевой терапии/химиотерапии предполагается наличие макроскопических опухолевых структур, по возможности вся оставшаяся опухолевая ткань и рубцовая ткань должны быть удалены, и последняя должна быть особенно тщательно исследована относительно наличия остаточной опухоли.

В случае отсутствия ответа или прогрессии опухоли при этой локализации можно провести локальную гипертермию. Поэтому при любой вторичной операции на опухоли этой локализации нужно озаботиться наличием соответствующего термометрического катетера.

### **12.7.3. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

#### **12.7.3.1. ГРУДНАЯ КЛЕТКА**

При инфильтрации плевры и особенно при наличии плеврального выпота предполагается диссеминация опухолевых клеток по всей плевральной полости. В таких случаях рекомендуется облучение всей соответствующей плевральной полости.

Облучение производится с вентро-дорсальных противолежащих полей, причем отдел позвоночника включается в облучаемую зону по всей ширине. Обратите внимание на возможное наличие грыжи средостения. Расчет дозы производится по центральному лучу с учетом негетогенности легких. По поводу доз и фракционирования см. Схему 48.

По завершении облучения легких проводится дозонасыщение первичной опухоли облучением 2 x 1.6 Гр/день до достижения требуемой суммарной дозы.

#### **12.7.3.2. ТУЛОВИЩЕ**

При опухолях в области туловища без инфильтрации плевры используется только локальное облучение расширенной области опухоли в ускоренном гиперфракционированном режиме до риск-адаптированной суммарной дозы.

### **12.7.3.3. БРЮШНАЯ ПОЛОСТЬ**

#### *Объемы и техника облучения*

При интраперитонеальном абдоминальном поражении предусмотрено облучение всей брюшной полости. Объемы мишени включают в себя купола диафрагмы, а с каудальной стороны – запираательные отверстия. Боковые границы поля охватывают ширину брюшины. Почки включаются в облучаемый объем и экранируются после достижения переносимой дозы (см. Схему 48). Расположение почек должно быть отмечено с использованием контрастного вещества или КТ-планирования для размещения поглощающих блоков, а также задокументировано.

Облучение производится с противолежащих дорсовентральных полей. В ходе каждой фракции проводится облучение с обоих полей. После достижения заданной дозы объем мишени уменьшают в соответствии с объемом макроскопической остаточной опухоли и используют подходящую технику облучения для достижения дозонасыщения.

#### *Дозы*

Брюшная полость облучается по возможности в гиперфракционированном режиме 2 x 1.2 Гр/день одновременно с химиотерапией до достижения требуемой суммарной дозы (см. Схему 48). В качестве альтернативы может использоваться конвенциональное фракционирование: 1 x 1.8 Гр/день.

Сумм. доза:	Дети до 3 лет:	18 Гр
	Дети от 4 до 14 лет:	22.8 Гр / 23.4 Гр
	Дети старше 14 лет:	27.6 Гр / 28.8 Гр

После этого проводится насыщающее облучение макроскопической остаточной опухоли 2 x 1.6 Гр/день до достижения надлежащей суммарной дозы (в зависимости от группы риска и результатов вторичной операции).

Если в облучаемый объем попадает значительная часть тонкого кишечника, то локальное облучение до более высокой дозы (бустерное) может также производиться с отказом от ускорения разовыми дозами 1.2 Гр дважды в день или с использованием конвенционального фракционирования. Следует всегда соблюдать предельные дозы для критически важных органов (по поводу ограничения доз см. Схему 48).

### **12.7.3.4. ЗАБРЮШИННОЕ ПРОСТРАНСТВО**

#### *Объемы и техника облучения*

Мягкотканые саркомы забрюшинного пространства облучаются с использованием целевых объемов, индивидуально планируемых посредством КТ, до назначенных риск-адаптированных суммарных доз. Часто необходимо разработать несколько вариантов техники облучения, пока не будет найден оптимальный. У детей более старшего возраста и подростков с точки зрения щажения кишечника часто целесообразно облучение в положении „лежа на животе“ с использованием специальной доски для живота (Lochbrett). Важные органы, подвергающиеся риску, – спинной мозг, точнее, конус и конский хвост; почки и кишечник. Следует учитывать переносимые дозы для этих органов (см. Схему 48). Во избежание сколиоза (вызванного несимметричным ростом) необходимо либо облучение отделов позвоночника по всей ширине, либо их щажение.

## **13. ВАЖНЫЕ УКАЗАНИЯ ПО ПОВОДУ ХИМИОТЕРАПИИ**

### **13.1. МОДИФИКАЦИЯ ДОЗИРОВОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

Для пациентов самого младшего возраста (младенцев) предлагается следующая адаптация:

Схема 53. Адаптация дозировок для маленьких детей

Возраст	Вес тела (ВТ)	Снижение дозы	Доза в расчете на	Стратификация в группу высокого риска?
< 3 месяцев	любой	снижение на 1/3	кг <sup>1)</sup>	нет, макс. IVA
3–6 месяцев	любой	снижение на 1/3	кг <sup>1)</sup>	индивидуально
6–12 месяцев или	≤ 10 кг	снижение на 1/3 <sup>2)</sup>	м <sup>2</sup>	да
> 12 месяцев и	> 10 кг	без снижения	м <sup>2</sup>	да

<sup>1)</sup> Дозировка на кг веса соответствует соотношению  $1 \text{ м}^2 = 30 \text{ кг}$  ( $\text{мг/м}^2 = \text{х}/30 \text{ мг/кг}$ )

<sup>2)</sup> В группе пациентов возраста от 6 до 12 месяцев требуется особенно раннее и внимательное наблюдение за воздействием химиотерапии. Это означает, что при малом или отсутствующем токсическом воздействии химиотерапии (отсутствие миелосупрессии) уже по окончании 2-го блока химиотерапии должна производиться ранняя оценка ответа последствием томографии. Если при этом исследовании подтверждается подозрение на недостаточное воздействие химиотерапии на опухоль (non-responder), то до переключения на другой режим следует попробовать отказаться от сокращения дозировок на 1/3 в третьем блоке и/или рассчитывать дозировки на кг веса тела. Если после этого повышения доз не достигается нужное воздействие на опухоль, пациент классифицируется как non-responder и возникают основания для смены режима терапии. Пожалуйста, проконсультируйтесь в этом случае с Исследовательским центром.

## 13.2. УПРАВЛЕНИЕ ПРОВЕДЕНИЕМ ХИМИОТЕРАПИИ

### 13.2.1. ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ НАЧАЛА БЛОКА ТЕРАПИИ

Перед началом фазы терапии (блока химиотерапии) должны быть выполнены следующие условия:

- Достаточно удовлетворительное общее состояние
- Отсутствие серьезных инфекций
- Нормальные результаты ЭхоКГ перед блоком терапии с адриамицином
- Достаточно удовлетворительные гематологические показатели:

**1. Лейкоциты > 2000/мкл**

**2. Гранулоциты > 500/мкл**

**3. Тромбоциты > 100 000/мкл**

В противном случае необходимо отложить начало терапии до выполнения этих условий.

Для поддерживающей терапии используются отдельные критерии, описанные в главе „Поддерживающая терапия“ (см. стр. 41).

### 13.2.2. ХИМИОТЕРАПИЯ И ОПЕРАЦИЯ

- При обширной первичной операции химиотерапию надо начать не раньше, чем через 7 дней после операции.
- При небольших расхождениях ран или очень небольших инфекциях следует все же вовремя начать предусмотренную химиотерапию, чтобы перерывы в химиотерапии, представляющие собой важный прогностически неблагоприятный параметр, не были слишком долгими.

### 13.2.3. ХИМИОТЕРАПИЯ И ОБЛУЧЕНИЕ

Чтобы использовать синергетический эффект облучения и химиотерапии, показано их согласованное по времени применение. Для ограничения комбинированной токсичности нужно, чтобы облучение ни в коем случае не применялось одновременно с

- Актиномицином D (поэтому в блоке I<sup>2</sup>VA одновременно с облучением вводятся только ифосфамид и винкристин)
- Антрациклинами (адриамицин)

Конкретно это означает, что оптимально будет проводить облучение уже на 10 неделе в комбинации с 4-м блоком (I<sup>2</sup>VA в группе стандартного риска и I<sup>2</sup>VAd в группе высокого риска). В этом блоке пропускают введение и актиномицина D, и адриамицина, вводя только ифосфамид и винкристин, чтобы избежать их введения одновременно с лучевой терапией. Однако доза ADR должна быть компенсирована в следующем блоке за счет пропуска положенной дозы AMD. Пропуск одной дозы AMD является допустимым и не противоречит правилам исследования, в отличие от пропуска дозы ADR. Если поле облучения включает в себя печень, не следует вводить также винкристин, так что в этом случае рекомендуется отложить лучевую терапию до промежутка времени, когда химиотерапия не проводится.

#### **13.2.4. МОДИФИКАЦИЯ ДОЗИРОВОК ПРИ ДИСФУНКЦИИ ОРГАНОВ**

В общем случае до существенных модификаций дозировок или введения препаратов должна производиться консультация с руководством исследования, чтобы проконтролировать имеющиеся показания. В этом смысле нижеприведенные отдельные примеры только демонстрируют возможности/градации, а не являются обязательными предписаниями.

##### ***13.2.4.1. НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК, НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ КРЕАТИНИНА (КЛИРЕНС)***

Корректировка дозы ввиду повышенной нефротоксичности может производиться только в индивидуальном порядке с учетом клиренса креатинина. В частности, при гломерулопатии решение принимается только с учетом общей ситуации. Следует рассмотреть возможность замены ифосфамида циклофосфамидом (эндоксаном).

##### ***13.2.4.2. ЦНС-ТОКСИЧНОСТЬ***

При ЦНС-токсичности, вызванной ифосфамидом, возможны следующие меры, которые, однако, требуют индивидуального решения:

1. Распределить прием ифосфамида на 72 ч, в виде длительной инфузии, вместо указанных двух трехчасовых инфузий.
2. Заменить ифосфамид на циклофосфамид (эндоксан).

##### ***13.2.4.3. НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ, НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ПОВЫШЕНИЕ ТРАНСАМИНАЗ***

Чтобы уменьшить острую печеночную токсичность, возможно использование (по возрастающей) следующих модификаций:

1. Разделить дозу AMD: вместо  $1 \times 1.5 \text{ мг/м}^2$  перейти на  $3 \times 0.5 \text{ мг/м}^2$  (также в течение 3 дней)
2. Уменьшить дозу AMD на 1/3
3. Пропустить введение AMD

##### ***13.2.4.4. НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ СЕРДЦА, КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ***

Как правило, даже при умеренных признаках воздействия на сердце (например, на ЭхоКГ) рекомендуется полностью отказаться от использования антрациклинов, так как ожидается, что даже применение модифицированных дозировок сильно усложнит проблему. По этому поводу должны проводиться консультации с Исследовательским центром.



### 13.3. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ

Ниже описаны важные побочные действия препаратов, используемых в исследовании CWS 2002P. Рекомендации по поводу сопроводительных мер при использовании отдельных препаратов даны в главах 5, 6 и 14. Возможные модификации дозировок при дисфункции органов описаны в разделе 13.2.4. Однако знакомство с новейшим опытом применения этих препаратов за счет получения актуальной информации от производителей остается под ответственностью лечащего врача. Общая информация находится на домашней странице GPOH ([www.gpoh.de](http://www.gpoh.de)).

#### 13.3.1. ВИНКРИСТИН (VCR)

Цитостатик из группы алкалоидов барвинка (блокатор митоза).

Введение:	Строго парентеральное введение, максимальная доза 2.0 мг; ни в коем случае не вводится интратекально
Противопоказания:	Гиперчувствительность к винкристину, нервно-мышечные заболевания, облучение печени; с осторожностью при нарушениях функции печени
Побочные действия:	Головные боли, лихорадка, гипертония, атрофия зрительных нервов, редко потеря слуха и слепота, а также кардиотоксические реакции, дисфагия, синдром нарушенной секреции антидиуретического гормона при повышенной экскреции натрия и гипонатриемии, редко кардиотоксические реакции, при случайном паравенозном введении тяжелые и очень тяжелые местные тканевые реакции с воспалительными и некротическими изменениями и плохо заживающими язвами, при попадании в глаза сильное раздражение вплоть до изъязвления роговицы.
Лекарственные взаимодействия:	Другие нейротоксичные препараты. Сочетание с этопозидом повышает нейротоксичность. Фенитоин (ухудшение профилактики судорожных приступов), снижение уровня дигоксина в плазме, антагонисты кальция (снижение плазменного клиренса винкристина). Сочетание с циклоспорином А может вызвать резко выраженную нейротоксичность. В сочетании с блеомицином может быть индуцирован дозозависимый синдром Рейно. Перекрестная резистентность с адриамицином, дауномицином, актиномицином, митрамицином и митомицином С, а также с другими алкалоидами барвинка наблюдалась как <i>in vitro</i> , так и <i>in vivo</i> .

#### 13.3.2. АКТИНОМИЦИН D (AMD)

Цитотоксический антибиотик.

Введение:	Строго парентеральное введение
Противопоказания:	Ветряная оспа или инфекция <i>Herpes zoster</i> .
Побочные действия:	Побочные действия, связанные с токсичностью (кроме тошноты и рвоты), обычно возникают через 2-4 дня после окончания цикла терапии. Гастоинтенстинальные нарушения (например, анорексия, тошнота, рвота, диарея, желудочно-кишечные язвы). Печеночная токсичность, в том числе асцит, гепатомегалия, гепатит, изменения печеночных показателей. Нарушения гемопоэза, иммуносупрессия. Выпадение волос, воспаления кожи и слизистых оболочек (например, дерматит, стоматит), эритема, экзантема, угревая сыпь, Усиление эритемы или усиленная пигментация ранее облученных участков кожи. Тяжелые повреждения тканей при экстравазации.

Повышенная частота вторичных опухолей в случае параллельной лучевой терапии. Утомляемость, вялость, лихорадка, ощущение недомогания, потеря аппетита, мышечные боли. Гипокальциемия. Проктит, нарушения функции почек. В/в: раздражение интимы.

### 13.3.3. ИФОСФАМИД (ИФО)

Цитостатик из группы алкилирующих препаратов.

Введение:	Парентеральное введение; перед введением необходимо проверить функцию почек, исключить нарушения оттока по мочевым путям, воспаления мочевого пузыря, инфекции, электролитные нарушения. Требуется параллельное введение месны и адекватная гидратация.
Противопоказания:	Гиперчувствительность к ифосфамиду; сниженная функция почек и/или нарушения оттока мочи; цистит; ранее наблюдавшаяся ЦНС-токсичность при использовании ифосфамида
Побочные действия:	Геморрагический цистит (микрогематурия и макрогематурия) – частое и дозозависимое осложнение. Часто нарушения канальцевой функции почек (с гипераминоацидурией, фосфатурией, ацидозом, протеинурией). Если нефротоксичность своевременно не распознана и не проведено полное лечение, может развиваться, прежде всего у детей, почечный синдром Фанкони. Иногда нарушение клубочковой функции почек с ростом уровня сывороточного креатинина, снижением клиренса креатинина и протеинурией. Признаки ЦНС-токсичности в 10-20% случаев. Чаще всего: сонливость, спутанность сознания, дезориентация, беспокойство, депрессивные психозы и галлюцинации, редко судорожные приступы. Проявления ЦНС-токсичности особенно значительны у пожилых пациентов и пациентов с метастазами в головной мозг, при тяжелом общем состоянии, сниженной функции почек, нарушении функции печени, одновременном введении противорвотных препаратов в высоких дозах. Обычно обратимая энцефалопатия различных степеней тяжести (дезориентация, спутанность сознания, депрессивные психозы, галлюцинации, редко судорожные приступы) – вплоть до комы со смертельным исходом. Алоpecia. Тошнота и рвота, усиливающиеся с увеличением дозы. Миелосупрессия (прежде всего затрагивает гранулоцито- и лимфоцитопоз). Реже нарушения функции печени. В отдельных случаях хронический интерстициальный легочный фиброз, пневмонит, отек легких, кардиотоксичность (прежде всего при совместном использовании с антрациклинами). В отдельных случаях необратимое нарушение сперматогенеза, реже необратимые нарушения овуляции (дозозависимые). Риск вторичных опухолей (карциномы мочевого пузыря и миелодиспластических изменений) вследствие терапии.
Лекарственные взаимодействия:	При совместном применении с препаратами платины или другими потенциально нефротоксичными веществами, такими как аминогликозиды, ацикловир или амфотерицин В, клубочковая функция может дополнительно ухудшиться, а вследствие этого – также может усиливаться гемато- и ЦНС-токсичность. Опасны прививки живыми вакцинами. При использовании варфарина повышенный риск кровотечений. При приеме препаратов, воздействующих на ЦНС, повышена опасность энцефалопатии.

### 13.3.4. АДРИАМИЦИН (ADR)

Антрациклин; цитостатик из группы антибиотиков.

Введение:	Строго парентеральное введение в форме трехчасовой инфузии; контроль функции сердца перед введением адриамицина, мониторинг и наблюдение в ходе введения; максимальная общая кумулятивная доза для детей 400 мг/м <sup>2</sup> ППТ (у взрослых 550 мг/м <sup>2</sup> ППТ).
Противопоказания:	Гиперчувствительность к адриамицину или другим антрациклинам; предшествовавшие кардиологические проблемы; предшествующее лечение антрациклинами вплоть до максимальных кумулятивных доз; повышенная склонность к кровотечениям; резко сниженная функция печени.
Побочные действия:	Важно: кардиотоксичность. Немедленного типа: в целом обратимые аритмии, изменения на ЭКГ; отсроченного типа: дилатационная кардиомиопатия с признаками недостаточности левых отделов сердца в течение нескольких месяцев или лет после окончания терапии, дозозависимая кумулятивная органотоксичность, в целом необратимая и часто жизнеугрожающая. Избегая высоких концентраций, возникающих при в/в болюсном введении, можно снизить кардиотоксичность. Поэтому рекомендуется вводить доксорубицин преимущественно в форме инфузии. С осторожностью использовать у пожилых пациентов и у детей младше 2 лет. Алопеция, нарушения пигментации, угревая сыпь, покраснение кожи, крапивница, эпидермолиз. Отслаивание ногтевых пластинок, воспаление венозных стенок. Экстравазация при введении обычно приводит к тяжелым некрозам тканей. Размеры зон изъязвления при экстравазации зависят от количества попавшего в ткани препарата. Вследствие экстравазации возникают боли и плохо заживающие язвы. Поэтому введение доксорубицина должно быть строго внутривенным. Высокий эметогенный потенциал, относительно тяжелые тошнота и рвота у 80% пациентов, потеря аппетита и изъязвление слизистых оболочек. После лучевой терапии воспаление пищевода. После введения доксорубицина через 10-14 дней часто наблюдается временное, обычно небольшое повышение уровней АЛТ и АСТ и/или билирубина. Часто цистит, иногда почечная недостаточность, временно – красное окрашивание мочи. Лихорадка, суставные боли. Может снова ухудшиться состояние уже заживающих очагов лучевого поражения. Известен случай, когда доксорубицин вызвал генерализованную мышечную слабость. При одновременном лечении доксорубицином и ДНК-модифицирующими цитостатиками в отдельных случаях наблюдалось возникновение вторичного лейкоза (в части случаев также с предлейкемической фазой). Это может также произойти и по истечении недолгого времени (1–3 года).
Лекарственные взаимодействия:	Предшествующая, параллельная или последующая лучевая терапия, а также одновременное применение кардио- или гепатотоксичных препаратов может усилить кардио- или гепатотоксичность доксорубицина. Выраженная нефротоксичность при сочетании с амфотерицином В. Ритонавир и циклоспорин приводят к повышению уровня адриамицина в плазме, барбитураты – к понижению. Потеря эффекта противосудорожных препаратов.

Доксорубин *in vitro* не должен контактировать с гепарином, так как возможно выпадение осадка и потеря эффекта.

### 13.3.5. ЦИКЛОФОСФАМИД (СУС)

Цитостатик из группы алкилирующих препаратов.

Введение:	Внутривенное (растворение в воде для инъекций) или пероральное. Гидратация и одновременное введение месны при в/в терапии. Пероральный прием с водой; важно употребление больших количеств жидкости. До начала терапии исключить проблемы с оттоком мочи, цистит, электролитные нарушения.
Противопоказания:	Известная гиперчувствительность к циклофосфамиду; цистит; нарушения оттока мочи; с осторожностью у ослабленных, иммуносупрессированных и пожилых пациентов.
Побочные действия:	Геморрагический цистит, микрогематурия, макрогематурия часто и дозозависимо, редко поражение почек; миелосупрессия; алоpecia; желудочно-кишечные побочные действия (тошнота, рвота, реже анорексия, диарея, запор, мукозит, изъязвления, в отдельных случаях геморрагический колит); в части случаев необратимые нарушения сперматогенеза, реже овуляции; редко нарушения функции печени, редко ВОБ; редко кардиотоксичность (при более высоких дозировках); в отдельных случаях легочные нарушения, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, реакции гиперчувствительности, острый панкреатит; вторичные злокачественные опухоли: карцинома мочевого пузыря, миелодиспластические изменения.
Лекарственные взаимодействия:	Возможна индукция микросомальных ферментов печени при предшествующем или одновременном применении фенobarбитала, фенитоина, бензодиазепинов, хлоралгидрата; опасность при использовании живых вакцин; возможна длительная остановка дыхания при одновременном приеме деполяризующих мышечных релаксантов; удлинение времени полужизни циклофосфамида при одновременном приеме с хлорамфениколом. Антрациклины и пентостатин, а также предшествовавшее облучение области сердца могут усиливать потенциальную кардиотоксичность циклофосфамида. В отдельных случаях водная интоксикация при приеме индометацина. Рекомендуются запрет на употребление грейпфрутов и алкогольных напитков.

### 13.3.6. ВИНБЛАСТИН (VBL)

Цитостатик из группы алкалоидов.

Введение:	Строго внутривенное введение. Ни в коем случае не вводить интратекально (потенциально смертельно!).
Противопоказания:	Гиперчувствительность к винбластину; ранее существовавшие нервно-мышечные заболевания; предшествовавшее облучение печени; с осторожностью при нарушении функции печени.
Побочные действия:	Побочные действия дозозависимы. Желудочно-кишечный синдром (тошнота, рвота, диарея, абдоминальные тенезмы, запор, паралитический илеус); миелосупрессия; парестезии, часто снижение глубоких сухожильных рефлексов, редко нейропатии с мышечной атрофией; иногда головные боли, депрессия, алоpecia,

Лекарственные взаимодействия:	<p>стоматит, кожные явления; редко кардиотоксические или легочные реакции, а также панкреатит и некроз клеток печени; редко тромботические микроангиопатии с почечной недостаточностью и гемолитическими анемиями; в отдельных случаях синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона с повышенной экскрецией натрия и гипонатриемией; при случайной паравенозном введении – тромбофлебиты и/или некрозы, тяжелые поражения при контакте с роговицей. Тератогенное воздействие.</p> <p>Другие нейротоксические препараты. В сочетании с митомицином С обструктивная пневмония. Эффект фенитоина и дигоксина может снижаться. В сочетании с интерфероном может усиливаться нейротоксичность и сердечно-сосудистая токсичность. В сочетании с блеомицином может быть дозозависимо индуцирован синдром Рейно. В некоторых случаях усиление побочных действий винбластина при одновременном приеме с эритромицином. При смешении с фуросемидом возможно выпадение осадка.</p>
-------------------------------	---

### 13.3.7. ТОПОТЕКАН (ТОРО)

Противоопухолевое и иммуномодулирующее средство.

Введение:	Внутривенная длительная инфузия в течение 23 часов.
Противопоказания:	Гиперчувствительность к топотекану; серьезное подавление функции костного мозга еще до начала первого цикла; сниженная функция почек или резко сниженная функция печени (недостаточный опыт терапии).
Побочные действия:	Миелосупрессия (нейтропения, тромбоцитопения, анемия); желудочно-кишечные побочные действия (тошнота, рвота, понос, запор, мукозит, небольшие боли в животе); утомляемость, астения; выпадение волос, кожная сыпь, зуд; редко анорексия, чувство недомогания, гипербилирубинемия; редко тяжелые реакции гиперчувствительности.

### 13.3.8. КАРБОПЛАТИН (CARBO)

Вещество с противоопухолевым действием из класса комплексов тяжелых металлов, производное платины.

Введение:	Внутривенная инфузия в течение 1 ч. Рекомендуется адекватная гидратация. Регулярный аудиометрический контроль.
Противопоказания:	Гиперчувствительность к карбоплатину и/или другим соединениям платины; тяжелые поражения почек; кровоточащие опухоли
Побочные действия:	Миелосупрессия; тошнота, рвота, желудочно-кишечная болезненность, мукозит, диарея, запор, отдельные случаи анорексии; гиперурикемия; снижение уровня электролитов в плазме крови; нарушения слуха за пределами речевого диапазона частот со снижением в высокочастотной области, редко в речевой области частот; нарушения функции почек с обычно обратимым подъемом уровня сывороточного креатинина и/или мочевины-азота, отдельные случаи гемолитико-уремического синдрома; аллергические реакции (зуд, лихорадка, покраснение кожи, в отдельных случаях анафилактические реакции с бронхоспазмом и падением артериального давления), инфекции и/или кровотечения (в отдельных случаях жизнеугрожающие); озноб; изменения вкуса;

Лекарственные взаимодействия:	астения; периферические полинейропатии, в отдельных случаях воспаления зрительных нервов с нарушениями зрения вплоть до слепоты; вторичные злокачественные опухоли при приеме карбоплатин-содержащей ПХТ без однозначной причинной связи с карбоплатином. Сообщалось об отдельных случаях сердечно-сосудистых событий (сердечная недостаточность, эмболия) и инсульта без доказанной связи с карбоплатином; отдельные случаи гипертонии; возможность необратимой потери фертильности. Повышенная органотоксичность при одновременном введении нефротоксичных/органотоксичных препаратов; при одновременном приеме комплексообразующих препаратов возможно ослабление противоопухолевого действия; при одновременном приеме фенитоина снижение уровня фенитоина в плазме крови.
-------------------------------	--

### 13.3.9. VP-16

Цитостатик из группы производных эпиподофиллотоксина.

Введение:	Медленная внутривенная инфузия, при которой необходимо избегать гипотензии, анафилактических реакций и локального флебита. Рекомендуется тщательное наблюдение (мониторинг) в ходе введения. Не разбавлять растворами глюкозы или буферными растворами с pH > 8 (выпадение в осадок).
Противопоказания:	Повышенная чувствительность к VP-16; тяжелые нарушения функции печени, почек или нервной системы; повышенная токсичность при низком уровне альбумина.
Побочные действия:	Дозозависимая миелосупрессия с лейкопенией и нейтропенией; реакции гиперчувствительности (озноб, лихорадка, тахикардия, бронхоспазм, одышка и падение кровяного давления), анафилактоидные реакции при в/в введении. Временное падение кровяного давления после быстрого в/в введения, апноэ с самопроизвольным восстановлением дыхания после прерывания инфузии, подъем кровяного давления, прилив крови к лицу. Кожные реакции (кожная сыпь, крапивница, пигментация, зуд). Алоpecia. Мукозит, эзофагит, рост уровня мочевой кислоты в крови, нарушения ощущения вкуса, лихорадка, боли в животе, запор, нарушения глотания. Временная потеря зрения центрального генеза. В отдельных случаях: острый лейкоз, нарушения сердечного ритма, синдром Стивенса-Джонсона (причинная связь не доказана).
Лекарственные взаимодействия:	Фенилбутазон, натрия салицилат, ацетилсалициловая кислота: вытесняют этопозид из связывания белками плазмы. Антрациклины и этопозид: перекрестная резистентность. Этопозид может вытеснять кумарин из связывания белками плазмы и усиливать антикоагулянтное действие.
Замечание:	Новое производное этопозиды „ <b>этопозидфос</b> “ (= этопозидфосфат) имеет следующие преимущества для использования у детей: существенно меньшие объемы инфузий, более высокая устойчивость, отсутствие бензилового спирта и других вспомогательных веществ, возможно более низкая местная токсичность при экстравазации, более низкая вероятность аллергических реакций. Принципы ввода и дозировка соответствуют таковым для этопозиды. Разведение производится 0.9% раствором NaCl или 5% раствором глюкозы до достижения

концентрации 11.4 мг/мл этопозидфосфата (соответствующей 10 мг/мл этопозид), и препарат медленно вводится посредством 60-минутной в/в инфузии; при этом надо избегать гипотензии и анафилактических реакций, а также локального флебита. Осторожно: содержит декстран-40 и не должен применяться при наличии известной аллергии на декстран.

## 14. СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Данный протокол терапии должен применяться только в клиниках, где есть опыт использования протоколов интенсивной терапии и есть все возможности для сопроводительной терапии (заместительные переливания тромбоцитов, ЦМВ-отрицательных и облученных препаратов крови). Ниже приведены важнейшие соображения, касающиеся использования профилактических и терапевтических мер в рамках сопроводительной терапии. По поводу дальнейших рекомендаций см. директивы GPOH (домашняя страница: [www.gpoh.de](http://www.gpoh.de)).

### 14.1.1. ЭКСТРЕННЫЕ СИТУАЦИИ

#### 14.1.1.1. ОСТРЫЙ СИНДРОМ РАСПАДА КЛЕТОК

Под синдромом лизиса опухоли (СЛО) подразумевают комплекс метаболических нарушений с неадекватной почечной функцией вследствие быстрого спонтанного или вызванного терапией распада опухолевых клеток. СЛО особенно характерен для больших и быстро растущих опухолей, и поэтому при мягкотканых саркомах по большей части он является редким осложнением (исключения: диссеминированная альвеолярная РМС и рабдоидные опухоли). СЛО может возникнуть до начала терапии или в первый день после ее начала.

Важнейшие метаболические проблемы, связанные с СЛО, – гиперурикемия, гиперкалиемия и гиперфосфатемия. Клиническая картина часто дополняется вторичным поражением почек и гипокальциемией.

До начала терапии у пациентов с распространенными опухолями должна быть обеспечена метаболическая стабилизация (мониторинг Na, K, Ca, Ph, CO<sub>2</sub>, анализ на газы крови, мочевины, мочевую кислоту, креатинин; анализ мочи, баланс жидкости). Для профилактики проблем с почками важна гидратация с ощелачиванием и введением аллопуринола, причем ощелачивание отменяется после начала химиотерапии.

Возможная схема рекомендаций, приведенная ниже, цитируется с любезного разрешения руководства исследования ALL-BFM:

*Схема 54. Схема стабилизации при синдроме лизиса опухоли*

1. Аллопуринол:	10 мг/кг/день перорально в виде 2–3 разовых доз в течение 3–8 дней (максимальная доза 900 мг/день). Аллопуринол препятствует переработке ксантина и гипоксантина в мочевую кислоту.*
2. Введение жидкости:	3000–5000 мл/м <sup>2</sup> /день (5% глюкоза в полуизотоническом растворе NaCl).
3. Баланс:	Каждые 6 часов: вывод=ввод – потери с потом. Ежедневный контроль веса тела. При неадекватном выводе: фуросемид 1–10 мг/кг/день в/в.
4. Калий:	Первоначально калий при инфузиях не добавляется. Небольшая гипокалиемия не вызывает проблем.
5. Ощелачивание мочи:	NaHCO <sub>3</sub> 40–80 ммоль/л к раствору для инфузии (или 100 - 200 ммоль/м <sup>2</sup> /день параллельной инфузией) Регулирование ввода бикарбоната по pH мочи (оптимум 7.0)

	удельный вес мочи $\leq 1010$ г/л.
6. Лабораторный контроль:	Анализ крови, Na, K, Cl, Ca, фосфаты, мочевая кислота, креатинин каждые 12–24 ч, в критических случаях или на начальном этапе также и чаще

\* **Уратоксидаза** (урикозим) должна использоваться по следующим показаниям: гиперурикемия  $\geq 7$  мг/дл или  $\geq 420$  мкмоль/л, изначально сниженная функция почек. Дозировка: ППТ  $< 1$  м<sup>2</sup>: 500–2000 Ед/день в 3 приема, кратковременная инфузия 30 мин; ППТ  $\geq 1$  м<sup>2</sup>: 2000–4000 Ед/день в 3 приема, кратковременная инфузия 30 мин.

#### **14.1.1.2. ЭКСТРАВАЗАЦИЯ АНТРАЦИКЛИНОВ ИЛИ АЛКАЛОИДОВ VINCA**

При экстравазации **антрациклинового** препарата сначала нужно попытаться провести аспирацию экстравазата, тканевой жидкости и крови через имеющийся доступ (до его удаления) и по возможности разбавление экстравазата путем инстилляций физиологического раствора NaCl. Местное применение диметилсульфоксида (ДМСО 99%) в дозе 4 капли на 10 см<sup>2</sup> кожи 3 раза в день в течение нескольких дней может смягчить тяжесть реакции (Bertelli et al., 1995). Должно быть обеспечено локальное охлаждение в течение нескольких дней.

При экстравазации **алкалоидов Vinca** сначала нужно попытаться провести аспирацию экстравазата, тканевой жидкости и крови через имеющийся доступ. Затем до его удаления можно ввести гиалуронидазу (150 Ед/мл 0.9% NaCl) в области экстравазации. Позже можно осуществить подкожную инфильтрацию пораженных тканей гиалуронидазой посредством нескольких мелких инъекций (Bertelli et al. 1995). Местно должно прикладываться тепло.

Если, несмотря на локальные меры, возникает некроз, необходима ранняя **хирургическая ревизия**.

#### **14.1.2. ПРИМЕНЕНИЕ Г-КСФ**

В рамках предшествующих исследований удавалось достигнуть сокращения интервалов в ходе терапии за счет использования Г-КСФ (филграстима); влияния на прогноз при этом не наблюдали.

Поэтому в протоколе CWS-2002P Г-КСФ используется только как вспомогательная терапия. Он может применяться у пациентов, продемонстрировавших плохую переносимость терапии в предыдущих блоках, и у пациентов, у которых развилась тяжелая инфекция в ходе продолжительной аплазии. Решении об использовании филграстима в конечном итоге принимается лечащим врачом. Филграстим вводится подкожно в дозе 5 мкг/кг/день или в виде 4-часовой инфузии. Когда уровень гранулоцитов после преодоления дефицита клеток в двух последовательных измерениях превышает 3000/мкл, филграстим отменяется.

#### **14.1.3. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ**

Ответственность за профилактику инфекций, как и за весь процесс лечения, ложится на лечащего врача. Приведенные ниже рекомендации поэтому должны рассматриваться только как ориентировочные; в свою очередь, часть из них взята в модифицированной форме из протокола ALL-BFM с любезного разрешения авторов.

##### **14.1.3.1. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ**

Важнейшей профилактикой инфекций является соблюдение общих гигиенических мер, таких как тщательное мытье рук до и после любого контакта с пациентом, а также подробное информирование пациента и его/ее родителей по поводу нейтропении и риска инфекций.

Запор и (частичная) кишечная непроходимость благоприятствуют размножению бактерий и грибов в просвете кишечника и их инвазии в слизистые оболочки, особенно когда



последние уже пострадали из-за воздействия цитостатиков или инфильтрации. Поэтому, особенно в начальную фазу, когда 4–6 раз производятся еженедельные введения винкристина, необходимо обратить особое внимание на важность ежедневной дефекации, например, с использованием перорального приема лактулозы. Если эти меры безуспешны, нужно использовать клизмы.

Введение неабсорбируемых антибиотиков для тотальной или селективной деконтаминации кишечника может стимулировать отбор резистентных форм, а его эффективность до сих пор однозначно не доказана. Хотя пероральная противогрибковая химиопрофилактика суспензией амфотерицина В или флюконазолом препятствует образованию колоний большинства грибов рода кандида, она не снижает чистоту системных микозов – кандидозов и аспергиллеза. По крайней мере для пациентов, получающих лечение в рамках из групп низкого (VA I) и стандартного (I<sup>2</sup>VA/VA I) риска, в качестве стандартной профилактики не рекомендуется ни селективная деконтаминация кишечника, ни противогрибковая терапия.

Однако в группе высокого риска (VAIA III), ввиду более частой продолжительной нейтропении и выраженного поражения слизистых оболочек, а также ввиду того, что задержки в проведении терапии считаются прогностически неблагоприятными, рекомендуется интенсивная профилактика инфекций (см. ниже). Несмотря на указанные неоднозначные соображения по поводу возможной пользы профилактики, при терапии согласно протоколу эти рекомендации позволяют улучшить общий прогноз.

#### **14.1.3.2. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИИ PNEUMOCYSTIS CARINII (PCP)**

За исключением пациентов, получающих терапию VA I (низкого риска), у всех пациентов в ходе всей интенсивной фазы химиотерапии должна проводиться следующая профилактика:

Ко-тримоксазол: 5 мг/кг триметоприм перорально в 2 приема три дня в неделю

#### **14.1.3.3. ПРОФИЛАКТИКА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ**

Следует всячески избегать контактов между пациентами с МгТС, проходящими химиотерапию, и людьми, больными ветряной оспой или опоясывающим лишаем (проинформировать родителей!). Если все же контакт произошел, существует риск заболевания в течение как минимум 28 дней независимо от серологического статуса, но для серопозитивных пациентов этот риск существенно ниже. В отдельных случаях терапевтические меры определяются степенью иммуносупрессии к моменту контакта с инфекцией. Общие правила следующие:

*Схема 55: Меры при контакте с ветряной оспой*

Статус пациента	Меры
Перенес ветряную оспу (анамнез, рубчики, титр) ± средняя-(сильная) иммуносупрессия	сначала наблюдение
Ранее не перенес ветряную оспу ± средняя-(сильная) иммуносупрессия	Ацикловир 80 мг/кг/день перорально в 4 приема не менее 7 дней до 7-го дня после контакта, при необходимости начать в/в терапию в течение 2–3 дней, 30–45 мг/кг/день в 3 приема <i>Альтернативная терапия:</i> Бривудин 15 мг/кг/день перорально в 3 приема не менее 7 дней до 7-го дня после контакта <i>Альтернативная терапия:</i> Ветряночный иммуноглобулин (не позднее чем через 72 ч после контакта)
Заболевание	см. меры при ветряной оспе и опоясывающем лишае (манифестное заболевание)

#### 14.1.4. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ В ГРУППЕ ВЫСОКОГО РИСКА

Профилактика инфекций в группе высокого риска, указанная в Схеме 56, производится с начала терапии до момента времени через 4 недели после ее окончания.

Схема 56. Профилактика инфекций в группе высокого риска

Препарат	Дозировка
1. Ко-тримоксазол	5 мг ТМП/кг/день перорально с разделением на 2 дозы в течение 3 дней подряд, например, в конце недели (пт, сб, вс)
2. Амфотерицин В перор. <i>возможно дополнительно:</i> Амфоморонал табл. <i>или:</i> Флюконазол перорально	< 3 лет: 400 мг/день в 4 приема = 4 раза по 1 мл > 3 лет: 800 мг/день в 4 приема = 4 раза по 2 мл  12.5 мг/кг/6 ч перорально, макс. разовая доза 400 мг каждые 6 ч (см. CESS, стр. 15)  4-6 мг/кг/день в один прием
<i>возможно дополнительно:</i> 3. Деконтаминация кишечника	селективная: колистин (< 3 лет: 4 x 500.000 МЕд; ≥3 лет: 4x10 <sup>6</sup> МЕд) / паромидин (40 мг/кг/день в 4 приема) перорально

##### 14.1.4.1. УХОД ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА И ЗУБАМИ

Если слизистые оболочки не поражены, нужно полоскать рот 4 раза в день (после еды) минеральной водой в течение 1 мин. У маленьких детей рекомендуется очищение ротовой полости ватными палочками, пропитанными минеральной водой.

При поражении слизистых оболочек (мукозит) следует использовать не гексетидин, а по возможности бетаизодону („оранжевый раствор“). Во всех случаях рекомендуется использование „чая для полоскания“ из следующих компонентов:

- примерно 4 шт. гвоздики
- 1 палочка корицы (в холодной воде)
- розмарин, тимьян, майоран, чабер, шалфей: по 1 чайной ложке

Все компоненты в марле кладутся в кипящую воду и завариваются в течение 10 мин. Полученный продукт можно также пить.

Уход за зубами включает в себя последовательную очистку периодонта; при этом, однако, не должно происходить травмирования. Рекомендуется использование мягкой зубной щетки или ирригатора полости рта. При тромбоцитопении или очень чувствительных слизистых оболочках зубную щетку вообще нельзя использовать, или же она должна быть очень мягкой (например, TePe Spec.care). При отказе от использования щетки рекомендуется полоскание хлоргексаметодом (в отличие от гексидина, растворяет зубной налет) и смазывание вяжущими средствами.

##### 14.1.4.2. ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ

Во время терапии высокого риска и в ходе последующей нейтропенической фазы пищевые продукты требуют отваривания. Свежие овощи и фрукты можно есть только в очищенном виде.

## 14.1.5. МЕРЫ ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ ИНФЕКЦИЙ

### 14.1.5.1. МУКОЗИТ

#### Диагностика

Посев на грибы и бактерии, антибиотикограмма; попытаться выделить вирусы из смывов из ротовой полости.

#### Терапия

- При открытых ранках не использовать гекситидин (замедляет рост фибробластов).
- Не полоскать рот лейковориом. Очаги поражения обрабатывать вяжущими средствами.
- Полоскать рот, например, суспензией маалокса/ксилокаином 2%/ р-ром пантенола 5% в соотношении 1:1:1
- При распространенном кандидозном налете, который не уменьшается при интенсивном местном лечении, включая 6-кратное ежедневное пероральное применение суспензии амфотерицина В:  
Амфотерицин В 0.1–0.5 мг/кг/день в форме инфузии (4 ч) в течение 5–7 дней.  
или: Флюконазол 4–6 мг/кг/день в один прием, вориконазол 6 мг/кг каждые 12 ч в первые 24 ч, затем 4 мг/кг/день в 2 приема.
- При явных признаках герпеса: ацикловир 30–50 мг/кг/день в 3 приема в форме инфузии (1 ч) в течение 5 дней.
- При распространенном воспалении/некрозе периапикальных участков десен – системная терапия анаэробным антибиотиком, например, метронидазолом.

### 14.1.5.2. НЕЙТРОПЕНИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА

#### Определение

- Температура (ректальная)  $> 38.5^{\circ}\text{C}$  или 4 раза  $> 38.0^{\circ}\text{C}$  в течение 24 часов с интервалом между измерениями более 4 ч
- Нейтрофилы  $< 500/\text{мкл}$

Диагностика (проводимые/дополнительные обследования в зависимости от клинической ситуации)

- Посев крови (каждый просвет катетера и периферия), кала (включая клостридийный токсин), мочи
- Мазки из ротовой полости, участков поражения кожи и слизистых оболочек, заднего прохода
- Выделение вирусов из участков поражения, кала и мочи
- Рентгенография грудной клетки при легочных симптомах, УЗИ брюшной полости
- При наличии легочной симптоматики, находок при рентгене легких и отсутствии снижения температуры при антибиотикотерапии рекомендуется бронхиальный лаваж, если есть возможность проведения гибкой фибробронхоскопии и у врачей есть опыт осуществления бронхоскопии у детей.
- Возможно определение антигенов кандиды/аспергилла

Помимо интенсивных диагностических исследований (см. выше) рекомендуется немедленная терапия антибиотиками широкого спектра действия. Комбинации антибиотиков корректируются в зависимости от спектра типичных инфекций в данной клинике.

Схема 57. Антибиотикотерапия при нейтропенической лихорадке

Вначале	цефтриаксон и гентамицин
Если температура не падает за 48 ч	дополнительно тейкопланин
Если температура не падает за 48 ч	замена: меропенем вместо цефтриаксона
Если температура не падает за 48 ч	дополнительно амфотерицин и 5-фторцитозин

#### **14.1.5.3. СИСТЕМНАЯ (ИНВАЗИВНАЯ) ГРИБКОВАЯ ИНФЕКЦИЯ**

*Схема 58: Обоснованные подозрения или признаки системной грибковой инфекции*

Амфотерицин В:	сначала 0.1–0.25 мг/кг/день, затем повысить до 1 (макс. 1.5) мг/кг/день в форме инфузии (4 ч) • избегать контактов с NaCl • осторожно: гипокалиемию, гипонатриемию
Липосомальный амфотерицин В:	Амбизом (0.5)-(1.5)-4-(6) мг/кг/день в форме инфузии (4 ч)
Вориконазол:	6 мг/кг каждые 12 ч в первые 24 ч, затем 4 мг/кг/день в 2 приема

#### **14.1.5.4. ВЕТРЯНАЯ ОСПА И HERPES ZOSTER**

*Схема 59. Терапия при манифестной ветряной оспе (Varicella)*

Ацикловир в/в:	30-45 мг/кг/день в 3 приема в форме инфузии (1 ч) не менее 5 дней (до подсыхания всех элементов сыпи)
----------------	--

#### **14.1.5.5. ТЯЖЕЛАЯ СИСТЕМНАЯ ЦМВ-ИНФЕКЦИЯ (ЦМВ-ПНЕВМОНИТ)**

*Схема 60. Терапия при системной ЦМВ-инфекции*

Ганцикловир в/в:	10 мг/кг/день в форме инфузии (1 ч) с разделением на 2 дозы
Стандартный 7S-иммуноглобулин с высоким ЦМВ-титром (> 25 PEI- единиц)	500 мг/кг/день в течение нескольких дней

#### **14.1.5.6. ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ**

*Схема 61. Терапия при пневмонии, вызванной Pneumocystis carinii*

Триметоприм/сульфаметоксазол в/в:	ТМП 20 мг/СМЗ 100 мг/кг/день инфузия с разделением на 4 разовые дозы
-----------------------------------	--

## **15. БИОЛОГИЯ МГТС**

### **15.1. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА**

Точная диагностика и стадирование мягкотканых сарком являются ключевыми критериями для подбора опухолеспецифической терапии и оценки прогноза. Наряду с классическими гистопатологическими и иммуногистохимическими признаками многие саркомы также характеризуются опухолеспецифическими хромосомными транслокациями (см. Схему 62). Точки разрыва часто находятся в последовательностях, кодирующих гены регуляторов транскрипции. Экспрессия в конечном итоге приводит к химерным белкам – регуляторам трансляции, имеющим измененные по сравнению с белком „дикого типа“

регуляторные свойства. Использование ОТ-ПЦР (полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой) позволяет идентифицировать характерные химерные транскрипты и благодаря высокой специфичности представляет собой идеальный метод, дополняющий классическую стандартную диагностику (Dockhorn-Dworniczak et al., Klin Pădiatr 1997;209: 156-164, Tobar et al. Diagn Mol Pathol, 2000;9:9-13, Kushner et al. Med Pediatr Oncol 1999;33:530-535).

Опухоли семейства саркомы Юинга, включая костную и внекостную саркомы Юинга, а также примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО), демонстрируют перестройку гена *ews* (21q22) (98% случаев). В результате хромосомной транслокации ген *ews* гибридизуется с онкогенами семейства *ets* *fli1* (11q24), *erg* (21q22), реже с *elaf* (17q22), *etv1* (7q22) или *fev* (2q33) (Barr et al., JAMA 1995; 273:553-557. Zucman et al., EMBO J 1993; 12:4481-4487. Jeon et al., Oncogene 1995;10:1229-1234. Kaneko et al., Genes, Chromosomes and Cancer 1996;15:115-121. Peter et al., Oncogene 1997; 14:1159-1164. Zoubek et al., Int J Cancer 1998; 79:56-60).

Альвеолярная рабдомиосаркома (аРМС) отличается от эмбриональной РМС характерными хромосомными транслокациями. Примерно в 85% случаев аРМС образуется гибридный ген между *pax3* (2q35; 75%) или *pax7* (1p36; ca. 10%) с геном-фактором транскрипции из „forkhead“-области *fkhr* (13q14) (Barr et al., JAMA 1995; 273:553-557. Davis et al., Cancer Res 1994; 54:2869-2872. Kelly et al., Cancer 1996; 78:1320-1327).

Для эмбриональной рабдомиосаркомы до сих пор не идентифицирован опухолеспецифический транслокационный маркер. Для рабдомиосарком описана повышенная экспрессия фетальной субъединицы белка ацетилхолинового рецептора ( $\gamma$ AchR) (Gattenlöhner et al., Diagn Mol Path 1998; 7:129-134). Таким образом, мРНК  $\gamma$ AchR может служить для диагностики РМС на основе ОТ-ПЦР.

Характерная генная aberrация при синовиальной саркоме – транслокация между геном *sy1* (18q11) с одним из высокомолекулярных генов *ssx1*, *ssx2* или *ssx4* (все расположены на Xp11) в  $\approx$ 95% случаев этих опухолей (Panagopoulos et al., Genes Chromos Cancer 2001; 31:362-372).

Десмопластические мелко-круглоклеточные опухоли (ДМКО) характеризуются транслокацией, приводящей к образованию гибридных генов между *ews* (22q12) и *wt1* (11p13) (William et al., JCO 1998; 16:3028-3036).

При светлоклеточной саркоме (злокачественной меланоме мягких тканей) часто наблюдаются транслокации между *ews* (22q12) и *atf1* (12q13) (Bridge et al., Am J Clin Pathol 1990; 93:26-31).

Характерные генетические транслокации были описаны и для более редких видов опухолей (Mandahl et al., Acta Orthop. Scand. 1999; 30-40). При миксоидной липосаркоме образуются гибридные гены между *fus* (16p11) или *ews* (22q12) и *chop* (12q13). Инфантильная фибросаркома характеризуется транслокацией *etv6-ntk3* [t(12;15)(p13;q25-26)]; липома – либо транслокацией между *hmgic* (12q14-15) и *lpp* (3q27-28), либо другой перестройкой *hmgic*. При взрывающейся дерматофибросаркоме имеется образование химерного гена между *colla1* и *pdgfb* [t(17;22)(q22;q13)].

Схема 62. Опухолеспецифичные транслокации при мягкотканых саркомах

Транслокация		Тип опухоли
<i>ews-fli1</i>	t(11;22)(q24;q12)	Внекостная саркома Юинга/ПНЭО

<i>ews-erg</i>	t(21;22)(q22;q12)	
<i>ews-etv1</i>	t(7;22)(p22;q12)	
<i>ews-eaf1</i>	t(17;22)(q12;q12)	
<i>ews-atf1</i>	t(12;22)(p13;q12)	Светлоклеточная саркома
<i>ews-wt1</i>	t(11;22)(p13;q12)	Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль
<i>ews-chop</i>	t(12;22)(q13;q12)	Миксоидная липосаркома
<i>fus-chop</i>	t(12;16)(q13;p11)	
<i>pax3-fkhr</i>	t(2;13)(q35;q14)	Альвеолярная рабдомиосаркома
<i>pax7-fkhr</i>	t(1;13)(p36;q14)	
<i>syt-ssx1</i>	t(X;18)(p11;q11)	Синовиальная саркома
<i>syt-ssx2</i>	t(X;18)(p11;q11)	
<i>etv6-ntrk3</i>	t(12;15)(p13;q25-26)	Инфантильная фибросаркома
<i>hmgic-lpp</i>	t(3;12)(q27-28;q14-15)	Липома
<i>col1a1-pdgfb</i>	t(17;22)(q22;q13)	Выбухающая дерматофибросаркома

Результаты исследований костной саркомы Юинга, альвеолярной рабдомиосаркомы и синовиальной саркомы указывают на корреляцию между различными вариантами образования химерных генов и клиническим поведением (de Alava et al. 1998, JCO 16: 1248-1255; Zoubek et al. 1996, JCO 14: 1245-1251; Anderson et al. 2001, Br J Cancer 85: 831-835; Kelly et al. 1997, JCO 15: 1831-1836; Inagaki et al. 1999, Mod Pathol 13: 482-488; Kawai et al. 1998, N Engl J Med 338: 153-160, Sorensen et al. JCO 2002;20:2672-2679). Окончательные выводы по поводу прогностической значимости различных вариантов транслокаций при мягкотканых саркомах можно будет сделать только после исследования на большей выборке пациентов. Наряду с диагностическим и прогностическим значением опухолеспецифичных транслокационных маркеров, белки, образовавшиеся в результате слияния генов, могут содержать мотив связывания белков МНС (главного комплекса гистосовместимости) классов I и II и, таким образом, могут служить новыми Т-клеточными антигенами для иммунотерапии. Таким образом, комбинированный анализ молекулярно-генетических и иммуногистохимических/гистопатологических данных дает ценную информацию о клинических, прогностических и терапевтических аспектах ситуации.

Далее, благодаря высокой чувствительности ОТ-ПЦР ( $\cong 10^{-6}$ ) возникает возможность выявлять минимальные количества потенциально метастатических опухолевых клеток во время первичной постановки диагноза или минимальную резидуальную болезнь (МРБ) в ходе последующего наблюдения или в продуктах лейкофереза при подготовке к аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Чтобы получить больше информации о биологическом и клиническом значении минимальной болезни, обнаруживаемой только на молекулярном уровне, эти методы обнаружения следует применять у всех пациентов, если в первичной опухоли может быть идентифицирован характеристический транслокационный маркер.

## **15.2. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОДГОТОВКА МАТЕРИАЛА**

Цель молекулярно-биологических исследований, которые были начаты в CWS-91, продолжены в CWS-96 и расширены для настоящего исследовательского протокола, — улучшить биологическую и молекулярно-генетическую характеристику опухолей, а также определение прогностически значимых факторов и новых терапевтических мишеней.

Основой биологической характеристики опухолей является адекватная подготовка и хранение образцов. В рамках исследований CWS в 1992 г. был основан Опухолевый банк в Ольга-госпитале (г. Штутгарт).

Цель таких централизованных подготовки и хранения образцов – сэкономить время и деньги клиник-участников. Если понадобится пересылка материала в какой-либо из центров-участников для изучения отдельных вопросов, ее берет на себя Исследовательский центр. Этот централизованный порядок был опробован в предшествующих исследованиях CWS, а также в других исследованиях GPOH. Поэтому будет оставлена возможность посылать исследовательские материалы для молекулярно-генетической диагностики сразу в Штутгарт.

Должны быть произведены следующие диагностические исследования:

1. Молекулярно-генетический анализ первичной опухоли (идентификация маркеров транслокаций) для сопоставления с фенотипом (молекулярной классификацией) и клиническим ходом болезни, а также для оценки в качестве прогностического маркера.
2. Использование специфического молекулярного маркера для обнаружения минимальной метастатической и минимальной резидуальной болезни, а также для обнаружения опухолевой контаминации препаратов стволовых клеток.

*Схема 63. Забор биологического материала у пациентов с первичными локализованными саркомами со специфическими транслокациями*

	Первичная постановка диагноза	SL-OP (биопсия-резекция)	В ходе терапии, недели 9 и 18	Окончание терапии, к неделе 27	Послед. наблюдение: 2 года, каждые 4 мес.	Рецидив
(Первичная) опухоль	X	X				X
Аспират костного мозга (2 точки)	X	X	X	X	X	X
Кровь с ЭДТА	X	X	X	X	X	X

При взятии крови и пункций костного мозга в рамках операций следует проводить его до собственно хирургического вмешательства, так как последнее может привести к диссеминации опухоли.

В качестве возможной альтернативы при отсутствии свежего или замороженного опухолевого материала для идентификации транслокационных маркеров могут использоваться залитые парафином образцы тканей (парафиновый блок или 4-8 x 10 мкм срезов ткани).

Для проведения отдельных молекулярно-биологических исследований требуется взятие и дальнейшая передача следующих материалов:

- быстрозамороженный (сразу после взятия, не более чем через 30 минут!) опухолевый материал ( $\approx 15-1000 \text{ мм}^3$ ) и/или
  - нативный опухолевый материал в среде RPMI или изотоническом растворе NaCl
  - аспират костного мозга (пробы 5 мл из 2–4 различных точек, с ЭДТА)
  - периферическая кровь [(5-)10 мл, с ЭДТА]
  - [...].
- Замороженные образцы опухоли должны пересылаться в сухом льду.

- Нативный опухолевый материал должен пересылаться при комнатной температуре экспресс-почтой (гарантия доставки за 24 ч).
- По возможности сразу после взятия костного мозга и крови нужно выделить из них лейкоциты или моноклеарные клетки и выслать быстрозамороженные клеточные сгустки. Если такой возможности нет, нужно выслать нативный материал экспресс-почтой (гарантия доставки за 24 ч).
- Только в крайних случаях высылайте материал по пятницам или перед праздниками. При этом проконсультируйтесь по телефону.

В Штутгарте образцы будут подвергнуты дальнейшей обработке, криоконсервации, культивации и/или, в зависимости от рассматриваемых проблем, переданы в смежные рабочие группы (см. Схемы с 64 по 67).

## 16. СТАТИСТИКА

### 16.1. ОТБОР И ИСКЛЮЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ

В исследование CWS-2002P включаются все пациенты с мягкотканными саркомами, удовлетворяющие следующим критериям:

1. Начало терапии в течение срока действия пилотного исследования, от 01.01.2003 приблизительно до 31.12.2004.
2. Гистологически подтвержденный диагноз мягкотканной саркомы (гистологическая экспертиза!).
3. Пациент/родители/опекуны не отказываются от включения в исследование.
4. Включение и диагностика производятся в клинике, участвующей в исследовании.

Все пациенты, которые в соответствии с этими критериями включаются в исследование, называются **ИССЛЕДУЕМЫМИ ПАЦИЕНТАМИ**. Последующее исключение пациента из их числа происходит только тогда, когда диагноз мягкотканной саркомы однозначно признается ошибочным.

**Исследуемые пациенты** подразделяются на следующие группы:

- **ПРОТОКОЛЬНЫЕ ПАЦИЕНТЫ (PP), НЕПРОТОКОЛЬНЫЕ ПАЦИЕНТЫ (NP) и НАБЛЮДАЕМЫЕ ПАЦИЕНТЫ (BP)**

**НАБЛЮДАЕМЫЕ ПАЦИЕНТЫ** – все исследуемые пациенты, которые удовлетворяют хотя бы одному из следующих критериев:

1. Возраст при постановке диагноза свыше 21 года, то есть после 22 дня рождения.
2. Заболевание является вторичной злокачественной опухолью.
3. Заболевание является рецидивом ранее не распознанной мягкотканной саркомы, по поводу которой было получено неадекватное лечение.
4. Имеется предшествующее заболевание, не позволяющее провести цитостатическую терапию согласно протоколу.
5. В течение четырехнедельного периода до начала протокольной терапии пациент получал значимые дозы другой предварительной терапии.
6. Отсутствуют исходные данные, необходимые для протокольной терапии (например, отсутствие однозначно поставленного диагноза или невозможность отнесения к определенной ветви терапии).
7. Отсутствует полная документация по поводу полученной терапии и хода болезни..
8. Смерть до начала процедур, предусмотренных протоколом (пациент первоначально лечился в клинике, не участвующей в исследовании, затем умер от осложнений заболевания или ввиду вмешательств в клинике-участнике до начала диагностических или терапевтических процедур в соответствии с протоколом исследования).



**ПРОТОКОЛЬНЫЕ ПАЦИЕНТЫ** – все исследуемые пациенты, которые не отвечают ни одному из этих критериев. В число протокольных пациентов входят также пациенты, для которых:

- Понадобились значимые отклонения от терапии ввиду осложнений, связанных с лечением или заболеванием (в сомнительных случаях пациента относят к протокольным пациентам).
- По согласию с руководством исследования понадобились совсем другие терапевтические меры, так как протокольные процедуры не обеспечивали равные шансы.

**НЕПРОТОКОЛЬНЫЕ ПАЦИЕНТЫ** – все исследуемые пациенты, не удовлетворяющие ни одному из вышеуказанных критериев, для которых имело место одно из следующих отклонений от терапии не по медицинским и не по обусловленным заболеванием причинам (например, из-за отказа пациента или родителей и т.п.). В этом смысле неадекватная терапия фиксируется в следующих случаях:

- Изменение дозы одного или нескольких **цитостатиков на > 20%** по сравнению с запланированной кумулятивной дозой в дозе всей терапии
- Изменение **дозы облучения на > 20%** по сравнению с запланированной
- Между первой операцией и началом химиотерапии (если она предусмотрена) проходит промежуток времени **свыше 8 недель**
- Между окончательной постановкой диагноза и последующей резекцией (в случае ее проведения) проходит промежуток времени **свыше 4 недель**
- Первичное хирургическое вмешательство оказалось **инвалидизирующим**, хотя протоколом это не предусмотрено.
- **Задержка** при проведении элемента терапии на **>20%** планируемой продолжительности этого элемента.
- **Задержка** при проведении всей терапии на **>20%** по сравнению с предписанным временем.

В целом суммарная обработка данных исследования CWS-2002P производится согласно принципу „intent to treat“; это означает, что в общую обработку результатов и международный сравнительный анализ включаются протокольные и непротокольные пациенты. Смысл этого подхода том, чтобы включить в оценку не только „чистые“ данные, но и согласие пациентов и выполнимость исследования.

Однако для отдельных вопросов, важных с медицинской точки зрения (например, общая выживаемость в новоопределенной группе высокого риска, обоснование новой риск-стратификации, оценка антрациклиновой интенсификации и т.п.), в анализ должны включаться только протокольные пациенты, чтобы была возможность сделать достоверные выводы об эффективности той или иной меры. Кроме того, ретроспективное различение протокольных и непротокольных пациентов позволяет провести интересное исследование с точки зрения возможности сравнения достигнутых результатов среди детей, получивших лечение по протоколу, и детей, чье лечение не соответствовало протоколу.

## **16.2. ЦЕЛЕВЫЕ КРИТЕРИИ**

Целевые критерии:

1. EFS (бессобытийная выживаемость), SUR (общая выживаемость) через 2, 3, 5 лет для групп низкого, стандартного и высокого риска

2. Ответ на химиотерапию с классификацией ответа по группам (CR – полный ответ, GR – хороший ответ, PR – плохой ответ, OR – объективный ответ, PD – прогрессия заболевания). Ответ оценивается после 1-го цикла химиотерапии (после 9 недель).

### **16.3. КРИТЕРИИ ПРЕКРАЩЕНИЯ**

Чтобы при необходимости вовремя оценить повышение риска в ходе фазы терапии, определяются последовательные критерии прекращения в отношении числа обусловленных терапией смертных случаев в течение 30 недель после начала терапии. В этой связи „обусловленные терапией смертные случаи“ означают, что смерть пациента причинно связана с действием и побочными действиями примененной химиотерапии, лучевой терапии и/или хирургических мер. Прерывание исследования контролируется посредством последовательного критерия отношений Вальда. Исследование прекращается, когда число смертей, обусловленных терапией, превышает (число набранных пациентов \* 0.059 + 1.975).

В предположении, что в исследование CWS 2002P будет набрано 300 пациентов, можно провести следующие расчеты:

- При вероятности смерти, обусловленной терапией, в 3%, вероятность прекращения исследования 5.1%.
- При вероятности смерти, обусловленной терапией, в 5%, вероятность прекращения исследования 35.9%.
- При вероятности смерти, обусловленной терапией, в 10%, вероятность прекращения исследования 99,3%.

Отсюда следует, что исследование не должно быть прервано, если вероятность смерти, обусловленной терапией, не превышает 3%. Напротив, исследование должно быть прервано при вероятности смерти, обусловленной терапией, выше 10%.

### **16.4. ЧИСЛЕННЫЕ ОЦЕНКИ**

Продолжение оценок в рамках текущего исследования производится с интервалом в 1 год. Отдельные детальные вопросы относятся только к пациентам, получившим лечение согласно протоколу, чтобы можно было сравнивать между собой сходные группы. Для статистических исследований используются устоявшиеся методы анализа (графики Каплана-Мейера, регрессия Кокса и т.п.). Бессобытийная и общая выживаемости в рамках отдельных групп пациентов оцениваются в сравнении друг с другом и с соответствующими группами пациентов из предшествующих исследований с использованием логрангового теста (одностороннего).

Данные CWS, ICG и SIOP будут собираться и оцениваться через постоянные временные интервалы, чтобы повысить информативность результатов.

## **17. ПРИЛОЖЕНИЯ**

### **17.1. ДОПОЛНЕНИЕ: НЕОПЕРАБЕЛЬНЫЙ ФИБРОМАТОЗ**

#### **17.1.1. ГИСТОЛОГИЯ**

##### **17.1.1.1. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ФИБРОЗНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ**

*Нодулярный фасциит* – самоограничивающаяся узловая пролиферация фибробластов, которые организованы в пучки и вихреобразные структуры. Строма – в основном рыхлая миксоидная. В типичном случае эти образования имеют поверхностную локализацию, преимущественно в верхних конечностях. Могут встречаться варианты, известные под названием *краниального фасциита*. *Пролиферирующий фасциит* и *миозит* – реактивные,

быстро растущие новообразования, которые отличаются типичными фибробластами типа ганглиозных клеток и гистологически обнаруживаемыми зональными феноменами.

#### **17.1.1.2. ВАЖНЕЙШИЕ ФИБРОМАТОЗЫ (FBM)**

Фиброматозы – опухолеподобные новообразования, которые по своему биологическому поведению занимают промежуточное положение между доброкачественными фиброзными опухолями и фибросаркомками. Частота рецидивов в целом очень высока, но эти опухоли не метастазируют. В детском и подростковом возрасте различают следующие формы:

- *Инфантильный, или ювенильный, миофиброматоз* – доброкачественная самоограничивающаяся клеточная пролиферация, имеющая типичную бифазную структуру с гладкомышечными клетками на периферии и недифференцированными клетками в центре. Типичен сосудистый рисунок, аналогичный таковому при гемангиоперицитоме. Отдельные разрастания, которые в четко отграниченной форме называют *миофибромами*, встречаются чаще, чем многоочаговая манифестация, которая иногда демонстрирует вовлечение внутренних органов.
- Фиброматозы *десмоидного типа* принадлежат к агрессивным формам фиброматозов. Они возникают из фасциальной ткани и у детей, в отличие от взрослых, чаще имеют экстраабдоминальную локализацию. Фиброматозы десмоидного типа рецидивируют чаще, чем остальные фиброматозы. Прогноз обычно хуже, чем при миофиброматозе.
- *Фиброматоз шеи (Fibromatosis colli)* – пролиферация фибробластов без четких границ, которая встречается у очень маленьких детей в области грудинно-ключично-сосцевидной мышцы.
- *Фиброзная гамартома* преимущественно возникает у маленьких детей в областях туловища, плеч, в подмышечных и тазовых областях. Она состоит из смеси зрелой и незрелой соединительной ткани, а также жировой ткани. Эти очаги могут очень быстро расти.
- *Инфантильный фиброматоз пальцев* возникает исключительно в пальцах рук и ног у очень маленьких детей; морфологически демонстрирует типичные эозинофильные интрацитоплазматические включения.

#### **17.1.2. ТЕРАПИЯ**

В рамках CWS-2002P, как уже было в исследовании CWS-96, фиброматозы должны восприниматься и лечиться как ассоциированная группа новообразований. Выбор терапии при фиброматозах зависит от локализации и размера опухоли. Оптимальным излечивающим методом здесь является резекция R0, однако, как и при мягкотканых саркомах, ее применение ограничено опасностью инвалидизации и вовлечением жизненно важных структур в опухолевый процесс.

В таких случаях неоперабельности фиброматозов или при неоперабельных рецидивах фиброматозов после предшествующего чисто хирургического лечения используются рекомендации по терапии фиброматозов в рамках CWS-2002P. Смысл этой привязки в том, чтобы координировать данные по лечению этих опухолей с целью их сбора и оценки. Это значит, что пациенты, как и все другие пациенты CWS, должны быть зарегистрированы в исследовании на стандартном бланке регистрации и стратификации, и по ним должна вестись документация.

##### **17.1.2.1. ПЕРВОНАЧАЛЬНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО**

Конечной целью любого куративного лечения фиброматоза должна быть

- Полная, по возможности неинвалидизирующая резекцию R0 опухоли или же
- Стойкое прекращение ее роста без функциональных и косметических потерь.

Отсюда следуют возможные шаги:

При диагностике любого фиброматоза компетентная оценка резектабельности является первым и часто также окончательным шагом. В случаях, когда резекция R0 представляется выполнимой, ее следует произвести, если она не приведет к инвалидизации пациентов (часто это очень маленькие дети). При этом достигнутое удаление R0 является основанием для окончания терапии. Если нет возможности провести резекцию с сохранением органов и функциональности, для достижения резектабельности опухоли могут применяться следующие подходы:

- Химиотерапия VAC и/или MTX / VBL или также
- Тамоксифен, возможно, в сочетании с
- Лучевой терапией (в зависимости от возраста!) или также
- Гипертермией.

Чтобы добиться разумного компромисса между возможными отдаленными последствиями и эффективностью с учетом относительной доброкачественности заболевания, не должны применяться антрациклины или высокоинвазивные режимы. Равным образом запрещено облучение в возрасте менее 3 лет. Оценка ответа опухоли представляет собой диагностический инструмент для принятия решений, касающихся дифференциальных терапевтических мер, и ее роль не следует недооценивать. Поэтому при неоперабельности опухоли следует сперва отказаться от „маргинальной резекции“, потому что без оценки ответа сложно установить, будет ли опухоль в целом чувствительна к терапии и когда оптимально будет считать терапию законченной. Мы считаем, что с точки зрения хирургического лечения сперва оправдана выжидательная тактика, так как риск метастазирования опухоли очень низок.

#### **17.1.2.2. РЕШЕНИЕ О ТЕРАПИИ ПРИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ ФИБРОМАТОЗАХ**

Оптимальный ход лечения неоперабельных фиброматозов (ювенильного, агрессивного, воспалительного и т.п.) или неоперабельных рецидивов представляется следующим:

Если визуализирующие исследования показали, что резекция R0 невозможна без инвалидизации, нужно провести (если это еще не сделано) биопсию опухоли для верификации предполагаемого диагноза.

Если резекция невозможна, надо попробовать провести химиотерапию, чтобы после регрессии опухоли можно было осуществить хирургические меры. Лучевая терапия тоже может быть эффективным методом, но при этом возраст пациентов (осторожно: до 3 лет) ограничивает применение этого метода. В этом и других случаях можно в некоторых обстоятельствах попробовать провести термотерапию, которая в отдельных случаях показала хорошие результаты (контактные лица: Prof. Dr. U. Göbel, Dr. R. Wessalowski, Дюссельдорф). В целом после наблюдаемого ответа на химиотерапию маргинальная резекция опухоли с последующим облучением является методом выбора, если резекция R0 недостижима и речь идет о ребенке достаточного возраста.

*Схема 68. Схема терапии фиброматозов*

#### **17.1.2.3. ХИМИОТЕРАПИЯ**

В исследовании CWS-96 при неоперабельных фиброматозах прежде всего рекомендуется химиотерапевтическая комбинация винкристина, актиномицина D и циклофосфида (VAC). Согласно практике CWS, фиброматозы хорошо отвечают на эту терапию. В международных публикациях в настоящее время рекомендуется режим, состоящий из низкодозного MTX und VBL, который хорошо переносится, в том числе детьми (Weiss und Skarek) и демонстрирует сходный процент ответа. В практике CWS этот режим уже использовался для лечения первых пациентов, и сейчас он тестируется при фиброматозах в рамках американского исследования POG (Pediatric Oncology Group) 9650.

Было показано, что до начала регрессии опухоли при терапии MTX / VBL иногда должно пройти 3-4 месяца, и поэтому такая химиотерапия не должна применяться в качестве первоначальной при очень больших опухолях. При очень крупных и угрожающих опухолях (например, ввиду их локализации в области головы/шеи или инфильтрации важных органов и структур) должна использоваться терапия по схеме VAC, потому что при ней ожидается более быстрый ответ опухоли. При достижении ответа или при остановке роста опухоли после 6 блоков можно перейти на менее токсичный режим MTX / VBL, чтобы избежать кумулятивной токсичности. Эта терапия должна применяться до года или даже дольше, если наблюдается дальнейшая регрессия опухоли.

При опухолях меньшего размера и неугрожающей локализации, когда нет риска сдавления жизненно важных структур, должна применяться первоначальная терапия по схеме MTX / VBL. Так как фиброматозы очень медленно отвечают на эту терапию, ее не следует рано прекращать. Через 6 месяцев после начала терапии нужно провести повторную оценку опухоли аналогично уже проведенному томографическому обследованию. Если есть признаки регрессии опухоли, следует продолжать химиотерапию MTX / VBL до момента, когда станет возможной резекция R0 или не будет наблюдаться дальнейшей регрессии. При отсутствии ответа или прогрессии рекомендуется переход на схему VAC.

Ожидаемый характер роста в большой степени зависит от гистологической классификации. Среди пациентов CWS / ICG лишь в одном случае был рецидив инфантильного фиброматоза (в отличие от 7 из 15 случаев при десмоидоподобных агрессивных фиброматозах), и поэтому здесь не ожидается такой агрессивный характер роста, что соответствует описанным в литературе различиям между этими разновидностями. Об этом следует помнить при рассмотрении показаний к химиотерапии (Pilz).

#### *Схема 69. Схема терапии VAC при неоперабельном фиброматозе*

Винкристин (VCR):	1.5 мг/м <sup>2</sup> в/в в виде болюсной инъекции в день 1 недель 1, 2 и 3. Разовая доза не должна превышать 2 мг VCR.
Актиномицин D (AMD):	1.5 мг/м <sup>2</sup> в/в в виде болюсной инъекции в день 1 недели 1. Разовая доза не должна превышать 2 мг AMD.
Циклофосфамид (CYC):	20 мг/кг веса тела в/в в виде болюсной инъекции в день 1 недели 1. Дополнительно – форсированный диурез (3000 мл/м <sup>2</sup> ) и введение месны.

#### *Схема 70. Схема терапии MTX / VBL при неоперабельном фиброматозе*

Метотрексат (MTX):	20 мг/м <sup>2</sup> перорально или в виде в/в болюсной инъекции в день 1 каждой недели терапии (постоянно).
Винбластин (VBL):	3 мг/м <sup>2</sup> в/в в виде болюсной инъекции в день 1 каждой недели терапии (постоянно). VBL можно повысить до достижения максимальной дозы 6 мг/м <sup>2</sup> .

#### *Схема 71: Контрольные критерии в ходе терапии MTX / VBL*

Контрольные критерии:	Методы контроля:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лейкоциты &lt; 1500/мкл или тромбоциты &lt; 50 000/мкл: прекратить химиотерапию</li> <li>• Лейкоциты &lt; 1000/мкл: прервать терапию, продолжение терапии при уровне лейкоцитов &gt; 2500/мкл и тромбоцитов &gt; 100 000/мкл</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> При терапии CYC – еженедельно анализ мочи с помощью индикаторных полосок</li> <li><input type="checkbox"/> ОАК без лейкоцитарной формулы раз в неделю</li> <li><input type="checkbox"/> Печеночные/почечные пробы и общий белок раз в месяц</li> <li><input type="checkbox"/> Клиническое обследование и документация</li> </ul>

#### **17.1.2.4. ТЕРАПИЯ ТАМОКСИФЕНОМ**

В литературе есть многочисленные описания случаев успешного лечения фиброматозов тамоксифеном ( $\pm$  препараты кортизона), и поэтому такая возможность обязательно должна быть упомянута в рамках экспериментальных подходов к лечению неоперабельных фиброматозов. К сожалению, данные о получивших лечение пациентах, получаемой терапии и прежде всего о наблюдаемых побочных явлениях настолько неоднородны и плохо сопоставимы, что невозможно сформулировать обоснованные терапевтические рекомендации в рамках данного протокола (Timmons, Mukherjee, Sportiella). В целом, однако, эта терапия может быть особенно полезна для детей более старшего возраста и молодых взрослых, причем до начала этой гормональной терапии нужно безотлагательно определить статус гормональных рецепторов опухоли, чтобы в будущем иметь возможность оценить, существует ли здесь взаимосвязь между статусом рецепторов и эффективностью терапии или же она, как и при карциноме молочной железы, имеет второстепенное значение. Проблема еще и в том, что воздействие этого лечения на рост и развитие детей и молодых взрослых пока не определено.

Дозировка тамоксифена в гинекологии варьирует около 30 мг тамоксифена в день; при этом (обычно, однако для молодых взрослых) литературные источники указывают на дозировки от 20 до 40 мг (1-2 x 20 мг/день). Чтобы обеспечить возможность сравнения, мы ориентируемся на единообразные дозировки тамоксифена, которые составляют 2 x 5 мг/день для детей до 10 лет и 2 x 10 мг/день для детей старше 10 лет. Одновременное использование преднизолона, которое описано в отдельных источниках, представляется нам менее целесообразным, однако в виде опыта доза может быть повышена при незначительном или уменьшающемся ответе.

Не позднее чем через 10 недель необходимо произвести повторную оценку опухоли на основе томографии, проведенной аналогично предыдущему исследованию. Если наблюдаются признаки регресса опухоли, принцип лечения будет состоять в продолжении терапии тамоксифеном, пока не станет возможной резекция R0 или же пока не прекратится уменьшение опухоли.

#### **17.1.2.5. ПРИ ОТСУТСТВИИ ДАЛЬНЕЙШЕГО РЕГРЕССА ОПУХОЛИ**

В таких случаях, чтобы предотвратить инвалидизирующую резекцию, можно использовать остающиеся альтернативы, такие как, например, замена MTX / VBL на I<sup>2</sup>VA или тамоксифен, а также термотерапия и облучение. Также можно обсудить применение различных видов экспериментальной терапии, таких как комбинация преднизолона и нестероидных противовоспалительных средств (например, индометацина). Отмечалось, что блокировка дерегулирующей передачи сигнала тирозинкиназных рецепторов (рецептор PDGF, рецептор c-Kit) с использованием иматиниб мезилата (гливек) может привести к остановке роста фиброматозов (Mase et al. 2002). Однако пока нет достаточного клинического опыта для того, чтобы выработать общие рекомендации для этих терапевтических подходов.

При быстро растущих опухолях, которые во время химиотерапии демонстрируют дальнейший рост с поражением окружающих структур, необходимо сопоставить возможности раннего хирургического вмешательства (возможно, инвалидизирующего) и экспериментальной лучевой терапии.

### **17.2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

#### **17.2.1. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ГРУППЫ**

<b>A</b>	Химиочувствительные мягкотканые саркомы, так называемые <b>РМС-подобные</b> . К
----------	---

	<p>ним относятся</p> <p>РМС-подобные опухоли с прогностически <b>благоприятной</b> гистологией, т.н. <b>БЛАГОПРИЯТНЫЕ</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Эмбриональная рабдомиосаркома (эРМС)</li> </ul> <p>РМС-подобные опухоли с прогностически <b>неблагоприятной</b> гистологией, т.н. <b>НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Альвеолярная рабдомиосаркома (аРМС)</li> <li>➤ Внекостная саркома Юинга (СЮ)</li> <li>➤ Злокачественная периферическая нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО)</li> <li>➤ Синовиальная саркома (моно- и бифазная) (СинСар)</li> <li>➤ Недифференцированная саркома</li> </ul>
<b>В</b>	<p><b>„Не-РМС-подобные“ опухоли</b> с умеренной химиочувствительностью. К ним относятся:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) / ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (АФГ)</li> <li>➤ Лейомиосаркома (ЛМС)</li> <li>➤ Альвеолярная мягкотканная саркома (АМгТС)</li> <li>➤ Светлоклеточная саркома (СКС)</li> <li>➤ Липосаркома (ЛПС)</li> <li>➤ Фибросаркома (ФС) / врожденная фибросаркома (вФС)</li> <li>➤ Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН): нейрофибросаркома (НФС) и злокачественная шваннома</li> <li>➤ Внекостные хондросаркомы (ВХС): мезенхимальная и миксоидная хондросаркомы</li> <li>➤ Сосудистые саркомы: гемангиоэндотелиома (ГЭ), гемангиоперицитомы (ГП), ангиосаркома (АС)</li> <li>➤ Эпителиоидная саркома (ЭС)</li> <li>➤ Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль (ДМКО)</li> <li>➤ Злокачественная рабдоидная опухоль (ЗРО)</li> <li>➤ Злокачественная мезенхимы (ЗММ)</li> <li>➤ Опухоль Retinal Anlage</li> <li>➤ Воспалительная миофибробластическая опухоль (ВМФО) / воспалительная миофибробластическая саркома (ВМФС)</li> </ul>
<b>С</b>	<p><b>„Не-РМС-подобные“ опухоли</b>, не обладающие химиочувствительностью. К ним относятся</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН): нейрофибросаркома (НФС) и злокачественная шваннома</li> <li>➤ Неврожденная фибросаркома (ФС)</li> <li>➤ Внекостная хондросаркома (ВХС)</li> </ul>

## 17.2.2. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ СТАДИЯ (СТАДИИ pT и IRS)

Схема 72. Определение послеоперационной стадии

Стадия IRS	Определение	Стадия pT
I	Опухоль полностью удалена (макроскопически и микроскопически) Нет поражения лимфоузлов	
I (T1)	Опухоль ограничена органом	pT1
I (T2)	Опухоль не ограничена органом	pT2

II	Опухоль макроскопически удалена, но есть микроскопическая остаточная опухоль	pT3a
II A	регионарные лимфоузлы не поражены	
II B	регионарные лимфоузлы поражены	
III	Неполная резекция с остаточной опухолью или только биопсия со злокачественным выпотом в прилегающих полостях тела	pT3b pT3c
IV	Отдаленные метастазы в начале болезни или обнаруженное поражение нерегионарных лимфоузлов	pT4

### 17.2.3. РЕЗЕКЦИЯ R0

Резекция R0 определяется согласно нижеприведенным признакам и прежде всего ограничивается более ранним аналогичным определением стадии IRS I, при которой должно быть произведено несомненное полное (также и микроскопическое) удаление опухоли при наличии надлежащей документации.

„Резекция R0 определяется как хирургическое вмешательство, при котором возможно полное несомненное удаление без макроскопической и микроскопической остаточной опухоли“.

Для установления этого статуса должны быть выполнены оба следующих требования:

- Граничный разрез не должен содержать опухоли во всех четырех квадрантах и в глубине  
или (альтернатива)  
должно быть обеспечено отсутствие опухоли по всем краям при ступенчатой, полной гистопатологической подготовке блоковых препаратов
- В резецированном препарате должен соблюдаться достаточный „страховочный отступ“ от опухолевой ткани

#### 17.2.3.1. СТРАХОВОЧНЫЙ ОТСТУП

При классификации „отсутствия опухоли“ метрическое определение страховочного отступа было намеренно опущено, так как в детской онкохирургии требование отступа размером 1, 2 или 3 см до сих пор считалось малопрактичным. Скорее в качестве „страховочного отступа“ должны рассматриваться ткани, которые имеют другую биологическую природу по сравнению с тканями, из которых исходит опухоль, то есть для мышечной опухоли удовлетворительной „страховочной зоной“ может быть объявлена фасция, надкостница или перинеурий. Только в случаях, когда такой тканевый отступ невозможен, можно в качестве вспомогательной меры использовать метрический страховочный отступ, который должен определяться следующими факторами: возраст пациента, локализация опухоли, близость к плохо восстанавливаемым/заменимым структурам и характер роста (псевдокапсула, непрерывная инфильтрация, скуп-метастазы).

Для конкретных хирургических шагов на этой основе могут быть выведены следующие правила:

- Оптимальным является изъятие опухоли единым куском (en bloc) без пересечения границ опухоли, то есть „хирург не должен видеть опухоль в лицо“. Тогда опухоль может быть единым блоком окрашена тушью, разделена на слои и после этого отдана патоморфологам для оценки краев резекции.
- Если это невозможно реализовать, опухоль может быть удалена также по частям, а после этого должна быть взята биопсия не содержащих опухоли краев резекции во всех четырех квадрантах и в глубине опухоли.
- Если эти условия не выполняются, опухоль можно удалить с определенным страховочным отступом, который, однако, как уже указано выше, должен в первую очередь определяться различными тканевыми структурами или морфологией опухоли, а в меньшей степени – шириной в сантиметрах.



В целом можно сказать, что на вопрос о том, имеется ли макроскопическая или микроскопическая остаточная опухоль, для наибольшей уверенности должны отвечать непосредственные участники процесса, то есть хирурги и патоморфологи. Однако ситуация такова, что на этот вопрос нельзя ответить однозначно; этот ответ остается на усмотрение конкретных людей, и остается определенная неуверенность. В то же время здесь следует избегать самообольщения ("опухоль удалена в пределах здоровых тканей") и ложной вежливости в выражениях ("опухоль подходит вплотную к краю резекции"). Поэтому при рассмотрении этого важного, возможно, решающего вопроса целью является вынесение как можно более ясного суждения и оценка степени остающихся сомнений, для чего нужны точная коммуникация и следование согласованному мнению.

#### **17.2.4. РАДИКАЛЬНОСТЬ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛИ**

R0 - полная резекция без макро- и микроскопической остаточной опухоли, эквивалентна стадии IRS I

R1 - маргинальная (краевая) резекция, микроскопическая остаточная опухоль (недостаточный страховочный отступ, сомнения в радикальности, опухоль достигает края резекции) – стадия IRS II

R2 - неполная резекция, макроскопическая остаточная опухоль (циторедуктивная операция, Debulking), стадия IRS III

По поводу определения инвалидизирующих вмешательств см. раздел 10.1.3.

#### **17.2.5. TNM-СТАТУС**

*Опухоль:*

T0: Нет указаний на присутствие первичной опухоли

T1: Опухоль ограничена органом или тканью, где она возникла

T1a: Наибольший диаметр  $\leq 5$  см

T1b: Наибольший диаметр  $> 5$  см

T2: Опухоль **не** ограничена органом или тканью, где она возникла

T2a: Наибольший диаметр  $\leq 5$  см

T2b: Наибольший диаметр  $> 5$  см

TX: Недостаточно информации о распространенности первичной опухоли (чтобы оценить ее как T2)

*Лимфатические узлы:*

N0: Нет указаний на поражение регионарных лимфоузлов

N1: Поражение регионарных лимфоузлов

NX: Недостаточно информации о статусе лимфоузлов (чтобы оценить его как N0)

*Метастазы:*

M0: Нет указаний на отдаленные метастазы или поражение нерегионарных лимфоузлов

M1: Отдаленные метастазы или поражение нерегионарных лимфоузлов

MX: Недостаточно информации о статусе метастазов (чтобы оценить его как M0)

#### **17.2.6. ГРУППЫ ЛОКАЛИЗАЦИЙ**

В соответствии с указаниями SIOP, IRS и ICG определены семь основных групп локализаций. Отнесение конкретной локализации к какой-либо из этих групп по сути производится так же, как в исследовании CWS-91, и можно руководствоваться приведенным там описанием.

*Схема 73: Основные группы локализаций*

	Группа	Риск	Включает в себя
1	Орбита (ORB)	благопр.	Орбита (без костной инфильтрации)
2	Голова/шея, непараменингеальные	благопр.	Щеки, мягкие ткани головы
3	Голова/шея, параменингеальные	неблагопр.	Среднее ухо, придаточные пазуны носа, орбита с инфильтрацией кости, основание черепа, крылонебная ямка
4	Мочеполовая система, мочевого пузыря/простата	неблагопр.	Мочевой пузырь, простата
5	Мочеполовая система, не мочевого пузыря/простата	благопр.	Паратестикулярные опухоли, влагалище, матка
6	Конечности (EXT)	неблагопр.	Нижние конечности до тазовых связок, ягодичная мускулатура; верхние конечности, мышцы плечевого пояса
7	Другие (AND)	неблагопр.	Малый таз, брюшная полость, туловище, грудная клетка

### 17.2.7. ОТВЕТ НА ХИМИОТЕРАПИЮ

Ответ объема опухоли на химиотерапии после 3 блоков ХТ (к 9 неделе) устанавливается по результатам MPT (КТ). Оценка согласно применявшейся до сих пор в протоколе CWS-96:

- Complete Response (CR): Отсутствие признаков опухоли, наблюдавшейся до ХТ
- Хороший ответ (GR): Сокращение опухоли на  $\geq 2/3$  исходного объема
- Плохой ответ (PR): Сокращение опухоли на  $> 1/3$  и  $< 2/3$  исходного объема
- Объективный ответ (OR): Сокращение опухоли на  $< 1/3$  исходного объема
- Прогрессия заболевания (PD): Прогрессия

Включение в эту схему служит для стратификации **лучевой терапии** (см. Схему 14) и для исторического сравнения с предшествующими исследованиями CWS.

Что касается решений по поводу химиотерапии, то для пациентов с сокращением опухоли **менее чем на 50%** исходного объема к неделе 9 следует обсудить усиление химиотерапии, что означает для пациентов стандартной группы перевод в группу высокого риска, а для пациентов из группы высокого риска – **терапию второй линии**.

Волюметрия производится, как и ранее, по аналогии с CWS-96:

- Автоматически определяемый прибором объем опухоли, или
- Суммирование по последовательным сечениям путем умножения площади сечения опухоли  $A$  на толщину среза  $S$  и среднего арифметического двух последовательных сечений  $A$  на толщину зазора  $Z$  (формула:  $V = (A1 \times S1) + ((A1+A2)/2 \times Z) + (A2 \times S2)$ ), или
- Расчет объема опухоли по максимальным размерам  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  согласно формуле:  $V = 1/6 \pi \times X \times Y \times Z$ .

### 17.2.8. ТОКСИЧНОСТЬ ТЕРАПИИ

Проявления токсичности, как и ранее, классифицируются в рамках рекомендованной ВОЗ пятиступенчатой схемы (см. Схему 74), тогда как в исследованиях SIOP эта схема используется в сходной, но еще более детальной форме. По аналогии со схемой SIOP последующие явления должны относиться к одной из двух категорий:

- Острые и подострые (осложнения терапии) и
- Хронические (отдаленные последствия терапии).

Как обычно, **острые и подострые** проявления токсичности отмечают в формах, которые рассылаются руководством исследования CWS в ходе терапии. О чрезвычайных и серьезных побочных явлениях следует в скором времени сообщать в Исследовательский центр. Для этого предусмотрен специальный бланк (Схема 75: Бланк для сообщения о серьезных и непредвиденных побочных явлениях).

Об **отдаленных последствиях** терапии сообщают Исследовательскому центру в ходе последующего наблюдения. Для этого служат ежегодные опросы с оценкой статуса. Мы также просим включить бюро исследования CWS в рассылку медицинской документации, чтобы можно было как можно раньше реагировать на факты токсичности.

Кроме того, данные о пациентах пересылаются в исследование отдаленных последствий LESS, в рамках которого, в свою очередь, рассылаются опросные листы. В исследование LESS включается информация об отдаленных последствиях терапии из разных исследований, они оцениваются для исследований GPOH и разрабатываются терапевтические рекомендации по поводу нежелательных отдаленных последствий. Начиная с CWS-2002P ведется также сотрудничество с „Регистр радиогенных отдаленных последствий у детей и подростков “ (см. главу 11.9.2).

*Схема 74. Критерии токсичности согласно рекомендациям ВОЗ*  
[большая таблица]