

Кооперативная исследовательская группа GPOH по мягкотканым саркомам (CWS) в сотрудничестве с Европейской исследовательской группой по мягкотканым саркомам детского возраста (EpSSG)

Инструкции CWS (CWS-guidance)

**по риск-адаптированному лечению мягкотканых сарком и других мягкотканых
опухолей у детей, подростков и молодых взрослых
Версия 1.5 от 01.07.2009**

1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1.1. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Цель	Инструкции CWS по риск-адаптированной терапии мягкотканых сарком (МгТС, STS) и мягкотканых опухолей у детей, подростков и молодых взрослых: Лечение локализованной рабдомиосаркомы (РМС, RMS) на основе согласованного решения Европейской исследовательской группы по мягкотканым саркомам (EpSSG) и лечение других «РМС-подобных» опухолей (синовиальной саркомы, внекостной саркомы Юинга/пПНЭО, недифференцированной саркомы), группы «не-РМС-подобных» опухолей и метастатических МгТС в соответствии с опытом CWS.
Председатели исследовательской группы CWS	Проф. д-р Е. Koscielniak Проф. д-р Т. Klingebiel
Обоснование	Прогноз при лечении детей и подростков с МгТС за последние 30 лет улучшился в результате крупных многоцентровых исследований. Были идентифицированы более эффективные и риск-адаптированные стратегии. На основании результатов исследований CWS-96 и ICG-96 была разработана новая стратегия разбивания на группы риска для исследования CWS-2002-P; она была адаптирована для всеевропейской стратегии лечения локализованных МгТС. Общая выживаемость (ОВ, OS) в группах низкого и стандартного риска РМС составляет для обеих групп 95%, а для группы высокого риска РМС – 68%. Рекомендации по терапии для этих групп риска в рамках инструкций CWS-guidance будут следовать согласованному решению в рамках EpSSG; частично они уже были использованы в протоколе CWS-2002-P. Пациенты с локализованными опухолями очень высокого риска — РМС, РМС-подобными МгТС (то есть синовиальной саркомой [СинСар, SySa], внекостными опухолями семейства саркомы Юинга [внекостная саркома Юинга/пПНЭО], недифференцированной саркомой [НДС]), «не-РМС-подобными» опухолями, а также метастатическими МгТС будут получать

	лечение на основе опыта CWS, накопленного в ходе 5 последовательных исследований в течение 30 лет.
Риск-стратификация	Пациенты с РМС: в соответствии с гистологией, послеоперационной стадией (группа IRS), локализацией и размером опухоли, возрастом пациента, состоянием лимфоузлов и и метастазированием стратифицируются на группы РМС низкого, стандартного, высокого и очень высокого риска и группу пациентов со стадией IV. Пациенты с остальными «РМС-подобными» и «не-РМС-подобными» опухолями стратифицируются в соответствии с гистологией, стадией по IRS, состоянием лимфоузлов и размером опухоли на группы низкого, стандартного и высокого риска.
Критерии возможности включения / исследуемая популяция	Патоморфологически доказанный диагноз мягкотканной опухоли (при централизованной экспертизе), возраст менее 21 года (20 лет и 364 дня)*. * Исключение: в случае рабдомиосаркомы могут быть включены также пациенты старше 21 года.
Задачи	Повысить качество лечения детей, подростков и молодых взрослых с МгТС и другими мягкотканными опухолями путем формулировки стандартных рекомендаций по лечению, включая диагностические процедуры, патоморфологические и биологические исследования, химиотерапию, хирургическое лечение и лучевую терапию, а также по последующему наблюдению (безрецидивная выживаемость и отдаленные последствия).
Версия	1.1. от 01.07.2009

1.4. ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ

Настоящий документ представляет собой инструкции по риск-адаптированному стандартизированному лечению мягкотканых сарком у детей и подростков. Они были разработаны в соответствии с рекомендациями Немецкого противоракового общества (German Cancer Society). Для наиболее распространенной группы мягкотканых сарком детского возраста (то есть для локализованной рабдомиосаркомы) они основаны на согласованной позиции европейских групп, выработанной на базе 30-летнего опыта, и возрастающим сотрудничеством между следующими исследовательскими группами по детским мягкотканым саркомам:

- **немецкой кооперативной исследовательской группой по мягкотканым саркомам (CWS);**
- **комитетом AIEOP по мягкотканым саркомам (AIEOP STSC)** (ранее ICG: итальянской кооперативной группой по мягкотканым саркомам детского возраста) и
- **комитетом SIOP по злокачественным мезенхимальным опухолям (SIOP MMT).**

Эти три группы, входящие в число мировых лидеров многоцентровых исследований по лечению мягкотканых сарком, решили формально объединить усилия в межгрупповом проекте с целью улучшения прогноза у детей и подростков с МгТС. Основная задача этой новообразованной структуры (т.е. Европейской исследовательской группы по мягкотканым саркомам детского возраста – EpSSG) – установить общеевропейские рекомендации по стандартной терапии мягкотканых сарком детского возраста.

Каждый врач отвечает за лечение пациента и применение лекарственных препаратов, рекомендованных в CWS-guidance.

Все рекомендации, приведенные в этих инструкциях, особенно дозировки лекарств, необходимо сравнивать с принятыми стандартами и рекомендациями производителей. Обратите внимание, что члены исследовательской группы CWS и EpSSG не берут на себя никакой юридической ответственности по поводу возможных последствий применения этих инструкций. Диагностика, лечение и последующее наблюдение за пациентами с мягкотканными саркомами и другими мягкотканными опухолями требует высокой медицинской квалификации. В любой момент у любого пациента в связи с осложнениями или лечением основного заболевания может возникнуть состояние, требующее срочного вмешательства.

Для ответов на вопросы по поводу лечения пациентов, которые удовлетворяют критериям включения, Групповой исследовательский центр CWS предоставляет консультативные услуги. Они касаются тех пациентов, которые зарегистрированы в Регистре мягкотканых опухолей CWS (“CWS-SoTiSaR”).

Эти инструкции разрабатывались со всей тщательностью, но время от времени может потребоваться внесение исправлений и дополнений.

**Не разрешается воспроизведение и распространение данного документа не
уполномоченными на это лицами.**

1.5. ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ	1
1.1. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ.....	1
1.4. ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ	2
1.5. ОГЛАВЛЕНИЕ	3
1.6. АББРЕВИАТУРЫ.....	9
1.7. ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ.....	12
1.9. СХЕМЫ	14
1.9.1. Схема принятия решения для местного контроля опухоли	14
1.9.2. Риск-стратификация для рабдомиосаркомы	15
1.9.3. Риск-стратификация для «не-РМС-подобных» опухолей	16
1.9.4. Общая схема лечения: РМС, группа низкого риска, подгруппа А	17
1.9.5. Общая схема лечения: РМС, группа стандартного риска, подгруппа В	18
1.9.6. Общая схема лечения: РМС, группа стандартного риска, подгруппа С	18
1.9.7. Общая схема лечения: РМС, группа стандартного риска, подгруппа D ¹	19
1.9.8. Общая схема лечения: РМС, группа высокого риска ² , подгруппы Е, F, G	19
1.9.9. Общая схема лечения: РМС, группа очень высокого риска, подгруппа Н	20
1.9.10. Общая схема лечения: другие «РМС-подобные» опухоли (СинСар, внекостная СЮ, пПНЭО, недифференцированная саркома)	21
1.9.11. Общая схема лечения: «не-РМС-подобные» опухоли (НРПО) в группе высокого риска ³	21
1.9.12. Общая схема лечения: первично-метастатические мягкотканые опухоли.....	22
2. ПРЕДПОСЫЛКИ.....	23
2.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	23
2.2. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ.....	24
2.3. СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ	24
2.3.1. Исследования CWS	25
2.3.2. Исследования AIEOP STSC	26
2.3.3. Исследования SIOP MMT	27

2.3.4. Исследования IRS	29
2.3.5. Результаты исследований CWS/RMS-96 и MMT-95.....	29
2.4. ВЫВОДЫ	30
3. ОБОСНОВАНИЕ.....	31
3.1. ЦЕЛИ	31
3.1.1. Обоснование CWS- (и EpSSG-) стратификации для рабдомиосаркомы.....	32
3.2. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ РМС ГРУППЫ НИЗКОГО РИСКА.....	33
3.3. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ РМС ГРУППЫ СТАНДАРТНОГО РИСКА	33
3.4. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ РМС ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА.....	34
3.5. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ РМС ГРУППЫ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА.....	35
3.6. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНОВИАЛЬНОЙ САРКОМОЙ (СинСар)	35
3.7. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДРУГИМИ «РМС- ПОДОБНЫМИ» ОПУХОЛЯМИ (ВНЕКОСТНАЯ САРКОМА ЮИНГА/пПНЭО, НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ САРКОМА)	36
3.8. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ (СТАДИЯ IV).....	36
4. СТРАТИФИКАЦИЯ.....	38
4.1. ГРУППЫ РИСКА	38
4.1.1. «РМС-подобные» опухоли: СинСар, внекостная СЮ/пПНЭО, недифференцированная саркома.....	42
4.1.2. «Не-РМС-подобные» опухоли	43
4.1.3. Метастатические мягкотканые опухоли (стадия IV)	43
5. КРИТЕРИИ ОТБОРА	44
5.1. СХЕМА ОТНЕСЕНИЯ К ГРУППЕ, ПОЛУЧАЮЩЕЙ ТО ИЛИ ИНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	44
6. ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И ПОСЛЕДУЮЩЕМ НАБЛЮДЕНИИ.....	45
6.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА.....	46
6.2. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
6.3. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ.....	46
6.4. СТАДИРОВАНИЕ.....	48
6.4.1. Оценка поражения легких	49
6.4.2. Оценка состояния лимфатических узлов	50
6.5. ОБСЛЕДОВАНИЯ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ	50
6.5.1. Физикальные и лабораторные исследования.....	50
6.5.2. Повторная оценка опухоли.....	51
6.5.3. Оценка ответа опухоли	51
6.6. ИССЛЕДОВАНИЯ В КОНЦЕ ЛЕЧЕНИЯ	52
6.7. НАБЛЮДЕНИЕ В СВЯЗИ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ	52
6.7.1. Последующее наблюдение в связи с заболеванием для мягкотканых сарком, кроме локализованной РМС	53
6.7.2. Последующее наблюдение в связи с заболеванием для локализованной РМС	53
6.8. НАБЛЮДЕНИЕ ПО ПОВОДУ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ	55
7. ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАБДОМИОСАРКОМЕ (РМС)	58
7.1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ.....	58
7.2. РМС, ГРУППА НИЗКОГО РИСКА.....	58
7.3. РМС, ГРУППА СТАНДАРТНОГО РИСКА	60
7.3.1. РМС, группа стандартного риска – подгруппа В	62
7.3.2. РМС, группа стандартного риска – подгруппа С	62
7.3.3. РМС, группа стандартного риска – подгруппа D.....	63
7.4. РМС, ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА.....	64
7.5. РМС, ГРУППА ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА.....	66

8. ДРУГИЕ «РМС-ПОДОБНЫЕ» ОПУХОЛИ (СинСар, ВНЕКОСТНАЯ СЮ/пПНЭО, НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ САРКОМА)	68
8.1. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	68
8.2. ЛЕЧЕНИЕ	68
8.3. ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОПУХОЛИ И РЕШЕНИЕ ПО ПОВОДУ ТЕРАПИИ	70
9. «НЕ-РМС-ПОДОБНЫЕ» ОПУХОЛИ (НРПО)	71
9.1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ	71
9.2. РИСК-СТРАТИФИКАЦИЯ ДЛЯ «НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ» ОПУХОЛЕЙ (НРПО)	73
9.2.1. НРПО, группа низкого риска	74
9.2.2. НРПО, группа стандартного риска	74
9.2.3. НРПО, группа высокого риска	74
9.2.4. НРПО, группа очень высокого риска	74
9.3. ЛЕЧЕНИЕ	74
9.4. ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА ОПУХОЛИ И РЕШЕНИЕ ПО ПОВОДУ ТЕРАПИИ	76
9.5. ЛОКАЛИЗОВАННАЯ ИНФАНТИЛЬНАЯ И ВРОЖДЕННАЯ ФИБРОСАРКОМА	77
9.5.1. Местное лечение	77
9.5.2. Химиотерапия	77
10. МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ – СТАДИЯ IV	78
10.1. ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ	79
10.2. ХИМИОТЕРАПИЯ	79
10.2.1. SEVAIE	79
10.2.2. Пероральная поддерживающая терапия О-ТГ/Е (трофосфамид / идарубицин / этопозид)	80
10.3. МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ	82
11. ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕЦИДИВЕ	82
11.1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ	82
11.2. ХИМИОТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ	85
11.3. МОДИФИКАЦИИ ДОЗИРОВОК И ЛЕЧЕНИЯ	85
12. ФИБРОМАТОЗ И МИОФИБРОМАТОЗ	86
12.1. АГРЕССИВНЫЙ (ВЗРОСЛОГО ТИПА) ФИБРОМАТОЗ (АФ)	86
12.1.1. Общие замечания	86
12.1.2. Гистология	87
12.1.3. Терапия	87
12.1.4. Альтернативные методы терапии	92
12.2. ЮВЕНИЛЬНЫЙ ФИБРОМАТОЗ (ЮФ)	93
12.2.1. Миофиброма и миофиброматоз	94
12.2.2. Фиброматоз шеи	95
12.2.3. Фиброзная гамартома младенцев	95
12.2.4. Инфантильный фиброматоз пальцев	95
12.2.5. Кальцинирующий апоневротический фиброматоз	95
12.2.6. Ювенильная фиброма носоглотки	95
12.2.7. Ювенильный гиалиновый фиброматоз	96
12.2.8. Наследственный гингивальный фиброматоз	96
12.2.9. Липофиброматоз	96
12.3. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОСЛЕДУЮЩЕМУ НАБЛЮДЕНИЮ	96
13. ПЛЕВРОПУЛЬМОНАЛЬНАЯ БЛАСТОМА (ППБ)	96
13.1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ	96
13.2. ИСХОД БОЛЕЗНИ И ПРОГНОЗ	97
13.3. ПАТОМОРФОЛОГИЯ	97
13.4. ТЕРАПИЯ	98
13.4.1. ППБ типа I	98

13.4.2. ППБ типов II и III	99
13.5. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОСЛЕДУЮЩЕМУ НАБЛЮДЕНИЮ	100
14. ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ И ВЫБУХАЮЩАЯ ДЕРМАТОФИБРОСАРКОМА	100
14.1. ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ	100
14.1.1. Эпидемиология	100
14.1.2. Гистология и молекулярная генетика	101
14.1.3. Клинические признаки	102
14.1.4. Диагностика	102
14.1.5. Лечение	103
14.1.6. Прогноз	104
14.1.7. Последующее наблюдение	104
14.1.8. Будущие перспективы	105
14.2. ВЫБУХАЮЩАЯ ДЕРМАТОФИБРОСАРКОМА	105
15. ПАТОМОРФОЛОГИЯ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ	106
15.1. РАБДОМИОСАРКОМА (РМС)	107
15.1.1. Рабдомиосаркома с благоприятным прогнозом	107
15.2. РАБДОМИОСАРКОМА С ПРОМЕЖУТОЧНЫМ ПРОГНОЗОМ	108
15.2.1. Рабдомиосаркома с неблагоприятным прогнозом	109
15.3. ДРУГИЕ РМС-ПОДОБНЫЕ ОПУХОЛИ	110
15.3.1. Классическая саркома Юинга (внекостная СЮ)	110
15.3.2. Атипичная саркома Юинга	110
15.3.3. Злокачественная периферическая нейроэктодермальная опухоль или периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО)	110
15.3.4. Синовиальная саркома (СинСар)	111
15.3.5. Недифференцированная саркома	111
15.3.6. Саркома без дополнительной характеристики	111
15.4. НЕ-РМС-ПОДОБНЫЕ ОПУХОЛИ (НРПО) И ОСОБЫЕ ГИСТОТИПЫ	112
15.4.1. Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (АФГ)	112
15.4.2. Альвеолярная мягкотканная саркома (АМГТС)	112
15.4.3. Хордома	112
15.4.4. Светлоклеточная саркома (СКС)	112
15.4.5. Выбухающая дерматофибросаркома (ВДФС)	113
15.4.6. Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль (ДМКО)	113
15.4.7. Внекостная хондросаркома (ВХС)	113
15.4.8. Эпителиоидная саркома (ЭС)	114
15.4.9. Эмбриональная саркома печени (ЭСП)	114
15.4.10. Эндометриальная стромальная саркома (ЭСС)	114
15.4.11. Инфантильная (врожденная) фибросаркома (вФС)	114
15.4.12. Фибросаркома (ФС)	115
15.4.13. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО)	115
15.4.14. Гигантоклеточная опухоль, внекостная	115
15.4.15. Воспалительные миофибробластические опухоли (ВМФО)	115
15.4.16. Воспалительная миофибробластическая саркома (ВМФС)	116
15.4.17. Ювенильная фиброма носоглотки (ЮФН)	116
15.4.18. Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности (ФМСНЗ) ..	116
15.4.19. Лейомиосаркома (ЛМС)	116
15.4.20. Липосаркома (ЛПС)	116
15.4.21. Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ)	117
15.4.22. Злокачественная мезенхимом (ЗММ)	117
15.4.23. Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН)	117

15.4.24. Злокачественная рабдоидная опухоль (ЗРО) мягких тканей (экстраренальная)	118
15.4.25. Миксофибросаркома (МИКС)	118
15.4.26. ПЕКома (ПЕК)	118
15.4.27. Меланотическая нейроэктодермальная опухоль детского возраста (опухоль retinal anlage)	118
15.4.28. Плевропульмональная бластома (ППБ)	119
15.4.29. Плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль (ПФО)	119
15.4.30. Сосудистые опухоли	119
15.5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНАПЛАЗИИ	120
15.6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ САРКОМ (НРПС)	120
16. БИОЛОГИЯ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ	121
16.1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ	121
16.1.1. РМС-подобные опухоли	121
16.1.2. Не-РМС-подобные опухоли	122
16.2. ТКАНЕВЫЕ МИКРОПАНЕЛИ ПРИ МГТС	123
16.3. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	124
16.4. ОБЩИЙ ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЯ МРБ/ММБ	124
16.5. ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ ТКАНЕЙ	126
17. ИНСТРУКЦИИ ПО ХИМИОТЕРАПИИ	127
17.1. ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ	127
17.1.1. Условия начала/прекращения химиотерапии	127
17.1.2. Изменения лекарственной терапии в фазе поддержки (О-Т/Е)	128
17.1.3. Химиотерапия и операция	128
17.1.4. Химиотерапия и облучение	128
17.1.5. Интратекальная химиотерапия	129
17.2. МОДИФИКАЦИЯ ДОЗИРОВОК ДЛЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕ 1 ГОДА	129
17.3. ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ	131
17.4. ТОКСИЧНОСТЬ И МОНИТОРИНГ ТОКСИЧНОСТИ	135
17.4.1. Гематологическая токсичность	136
17.4.2. Токсическое воздействие на мочевой пузырь	136
17.4.3. Почечная токсичность	136
17.4.4. Кардиотоксичность	136
17.4.5. Печеночная токсичность и ВОБ	137
17.4.6. Нейротоксичность	137
18. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ: УКАЗАНИЯ	138
18.1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ	138
18.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ПОЛНОТЫ РЕЗЕКЦИИ	138
18.3. ПЕРВИЧНОЕ МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ	139
18.3.1. Биопсия	139
18.3.2. Первичная резекция	140
18.3.3. Первичная повторная операция	140
18.3.4. Диагностическая оценка лимфатических узлов	140
18.4. ОТЛОЖЕННАЯ ОПЕРАЦИЯ	141
18.4.1. Вторичная резекция	141
18.4.2. Инвалидизирующие операции	141
18.5. ОПЕРАЦИИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕ 3 ЛЕТ	142
18.6. РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ И ЛОКАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ / ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОБЛУЧЕНИЯ	142
18.7. ОПЕРАЦИИ НА ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ	143
18.8. ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ	143

19. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: УКАЗАНИЯ	144
19.1. РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	144
19.1.1. Группа IRS I	144
19.1.2. Группа IRS II	144
19.1.3. Группа IRS III	145
19.2. ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ	146
19.2.1. Рабдомиосаркома	146
19.2.2. Другие РМС-подобные опухоли	148
19.2.3. Не-РМС-подобные опухоли	149
19.2.4. Пациенты с опухолями стадии IV	149
19.2.5. Вовлеченные регионарные лимфатические узлы	150
19.3. ОБОРУДОВАНИЕ И МЕТОДИКИ	151
19.3.1. Мегавольтное оборудование	151
19.3.2. Электроны	151
19.3.3. Брахитерапия	151
19.3.4. Планирование лечения	151
19.3.5. Фракционирование	151
19.3.6. Компенсация перерывов в лечении	152
19.3.7. Инновационные методы облучения	152
19.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМА МИШЕНИ	154
19.4.1. Определение объема мишени для первичной опухоли	154
19.4.2. Определение объема мишени для лимфатических узлов	154
19.4.3. Переносимость облучения нормальными тканями	155
19.5. ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	155
19.5.1. Синхронные химиотерапия и лучевая терапия	156
19.6. АДАПТАЦИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА	156
20. УКАЗАНИЯ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ КОНКРЕТНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ	157
20.1. ОРБИТА (ORB)	157
20.2. ГОЛОВА И ШЕЯ / ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (HN-RM)	158
20.3. ГОЛОВА И ШЕЯ / НЕПАРАМЕНИНГЕАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (HN-NON RM) ...	160
20.4. КОНЕЧНОСТИ (EXT)	161
20.5. ОПУХОЛИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ: МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ / ПРОСТАТА (UG-BP)	163
20.6. ОПУХОЛИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ: НЕ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ / ПРОСТАТА (UG-NON BP)	164
20.7. ДРУГИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ (OTH)	166
21. СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ЭКСТРЕННЫЕ СИТУАЦИИ	169
21.1. ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ СИМПТОМЫ	169
21.2. ИНФЕКЦИИ	171
21.3. ЭКСТРЕННЫЕ СИТУАЦИИ	172
21.3.1. Острый синдром лизиса клеток	172
21.3.2. Экстравазация	172
22. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ	173
22.2. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОПРЕДЕЛЕНИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ	173
22.2.1. Нежелательное явление	173
22.2.2. Серьезное нежелательное явление (СНЯ) или серьезная нежелательная реакция (СНР)	174
22.2.3. Серьезное нежелательное явление и реакция	175
24. ПРИЛОЖЕНИЯ	175
24.1. КЛАССИФИКАЦИЯ TNM	175
24.2. КЛАССИФИКАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП IRS	176

24.3. ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛОКАЛИЗАЦИЙ.....	177
24.4. РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ	182
24.5. ИММУНОГИСТОХИМИЯ ПРИ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМАХ.....	183
24.6. ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ТРАНСЛОКАЦИИ ПРИ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМАХ.....	183
24.7. ШКАЛА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ САРКОМ: ROG	184
24.8. ШКАЛА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ САРКОМ: FNCLCC	185
24.9. ВЕНООККЛЮЗИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (ВОБ)	186
24.10. ШКАЛА НЕФРОТОКСИЧНОСТИ	186

1.6. АББРЕВИАТУРЫ

ADR		Адриаамицин (доксорубицин)
AE	НЯ	Нежелательное явление
AF	АФ	Фиброматоз взрослого типа [агрессивный фиброматоз]
AFH	АФГ	Ангиоматозидная фиброзная гистиоцитома
AFP	АФП	альфа-фетопротейн
AIEOP		Итальянская ассоциация детской гематологии и онкологии
AIO		Рабочая группа по терапевтической онкологии (нем.)
AMD		Актиномицин-D (дактиномицин)
ANC	АЧН	Абсолютное число нейтрофилов
APRO		Рабочая группа по детской радиоонкологии (нем.)
AR	НР	Нежелательная реакция
AS	АС	Ангиосаркома
ASCO		Американское общество по клинической онкологии
ASCT	Ауто-ТСК	Аутологичная трансплантация стволовых клеток
ASPS	АМгТС	Альвеолярная мягкотканная саркома
BfArM		Германский институт по лекарственным средствам и медицинской продукции
BM	КМ	Костный мозг
BSPHO		Бельгийское общество по детской гематологии и онкологии
CARBO		Карбоплатин
CAV		Режим химиотерапии: CYC, ADR, VCR
CCR	ППР	Полная продолжительная ремиссия
CCS	СКС	Светлоклеточная саркома
CE		CARBO, ETO
CEVAIE		Режим химиотерапии: CARBO, EPI, VCR, AMD, IFO, ETO
cFS	вФС	Врожденная фибросаркома
CHORD		Хордома
CI		CARBO/IFO
CNS	ЦНС	Центральная нервная система
COG		Группа по детской онкологии
CPL		Цисплатин
CR	ПР, ПО	Полная ремиссия или полный ответ (при визуализирующих исследованиях не обнаруживается макроскопическая опухоль)
CRF		Форма отчета об истории болезни (Case report form)
CSF	ЦСЖ, СМЖ	Цереброспинальная жидкость, ликвор
CT	КТ	Компьютерная томография

CTC		Общепринятые критерии токсичности
CTV	КОМ	Клинический объем мишени
CWS		Кооперативная группа по мягкотканым саркомам (нем.)
CYC		Циклофосфамид
DFS		Безрецидивная выживаемость
DFSP	ВДФС	Выбухающая дерматофибросаркома
DSA		Цифровая субтракционная ангиография
DSRCT	ДМКО	Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль
ECG	ЭКГ	Электрокардиограмма
Echo	ЭхоКГ	Эхокардиография
ECS	ВХС	Внекостная хондросаркома
EEG	ЭЭГ	Электроэнцефалограмма
EES		Внекостная саркома Юинга
EFS		Бессобытийная выживаемость
EPI		Эпирубицин
EpSSG		Европейская исследовательская группа по мягкотканым саркомам детского возраста
ES	ЭС	Эпителиоидная саркома
ESL	ЭСП	Эмбриональная саркома печени
ESS	ЭСС	Эндометриальная стромальная саркома
ETO		Этопозид (VP-16)
EVAIA		Режим химиотерапии: ETO, VCR, AMD, IFO, ADR
EXT		Локализация опухоли: конечности
F		Фракция
FAP	САП	Семейный аденоматозный полипоз
FBM		Фиброматоз
FNCLCC		Национальная федерация центров по борьбе с раком (франц.)
FS	ФС	Фибросаркома
G-CSF	Г-КСФ	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GCT		Гигантоклеточная опухоль, внекостная
GIST	ГИСО	Гастроинтестинальная стромальная опухоль
GPOH		Общество детской онкологии и гематологии (нем.)
GR		Хороший ответ
GTV		Макроскопический объем опухоли
Gy	Гр	Грей
HE	ГЭ	Гемангиоэндотелиома
HN-non PM		Локализация опухоли: голова и шея, не параменингеальная
HN-PM		Локализация опухоли: голова и шея, параменингеальная
HP	ГП	Гемангиоперицитомы
HR		Высокий риск
ICG		Итальянская кооперативная группа
ICRU		Международная комиссия по радиационным единицам и измерениям
IDA		Идарубицин
IE		Режим химиотерапии: IFO, ETO
IFO		Ифосфамид
IMFS	ВМФС	Воспалительная миофибробластическая саркома
IMFT	ВМФО	Воспалительная миофибробластическая опухоль
IRS		Межгрупповая исследовательская группа по рабдомиосаркоме (США), в настоящее время Комитет группы детской онкологии (COG) по мягкотканым саркомам (STS)

i.th.	и/т	интратекальный
i.v.	в/в	внутривенный
I²VA		Режим химиотерапии: IFO, VCR, AMD
LESS		Исследование по наблюдению за отдаленными последствиями
JF	ЮФ	Фиброматоз ювенильного типа
JNF	ЮФН	Ювенильная фиброма носоглотки
LGFMS	ФМСНЗ	Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности
LMS	ЛМС	Лейомиосаркома
LN	л/у	Лимфатический узел
LPS	ЛПС	Липосаркома
LR		Низкий риск
MesCS	МезХС	Мезенхимальная хондросаркома, внекостная
MeV		Мегаэлектронвольт
MFH	ЗФГ	Злокачественная фиброзная гистиоцитома
MMD	ММБ	Минимальная метастатическая болезнь
MMM	ЗММ	Злокачественная мезенхимома
MMT		Комитет по злокачественным мезенхимальным опухолям (SIOP)
MPNST	ЗООПН	Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов
MRD	МРБ	Минимальная резидуальная (остаточная) болезнь
MRI	МРТ	Магнитно-резонансная томография
MRT	ЗРО	Злокачественная рабдоидная опухоль
MTX		Метотрексат
MyxCS	МиксХС	Миксоидная хондросаркома, внекостная
MYX	МИКС	Миксофибросаркома
NFS	НФС	Нейрофибросаркома
Non-RMS =NRSTS	не-РМС	Не-рабдомиосаркома
NR		Отсутствие ответа
NSAID	НПВС	Нестероидные противовоспалительные препараты
OR		Объективный ответ
ORB		Локализация опухоли: орбита
OS		Общая выживаемость
OTH		«Другие» локализации опухолей, помимо EXT, ORB, HN-PM, HN-non PM, UG-BP, UG-non BP
O-TIE		Режим химиотерапии: пероральная поддерживающая терапия трофосфамидом, идарубицином и этопозидом
p.o.		per os, перорально
PBSCT	ТПСК	Трансплантация стволовых клеток периферической крови
PCP		Пневмоцистная (<i>Pneumocystis carinii</i>) пневмония
PD	ПБ	Прогрессия болезни
PEC	ПЕК	ПЕКома
PET	ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
PFS		Беспрогрессивная выживаемость
PFT	ПФО	Плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль
PPB	ППБ	Плевропульмональная бластома
POG		Группа по педиатрической онкологии
pPNET	пПНЭО	Периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль
PR>2/3	ЧО	Частичный ответ
PR<2/3		Незначительный частичный ответ
PTV	ПОМ	Планируемый объем мишени

RAT		Меланотическая нейроэктодермальная опухоль детского возраста (опухоль retinal anlage)
RDE		Удаленный ввод данных
RISK		Регистр радиогенных отдаленных последствий
RMA	aPMC	Альвеолярная рабдомиосаркома
RME	эPMC	Эмбриональная рабдомиосаркома
RMS	PMC	Рабдомиосаркома
RMS NOS		Рабдомиосаркома без дополнительной характеристики
RTOG/ EORTC		Онкологическая группа по лучевой терапии/Европейская организация по исследованию и лечению рака
RTX	ЛТ	Лучевая терапия
SAE	СНЯ	Серьезное нежелательное явление
SAR	СНР	Серьезная нежелательная реакция
SD	СБ	Стабилизация болезни
SEOP		Испанское общество детской онкологии
SFCE		Французское общество по борьбе с раком у детей и подростков
SIOP		Международное общество детской онкологии (франц.)
SMN		Вторичные злокачественные новообразования (опухоли)
SR		Стандартный риск
STS	МгТС	Мягкотканная саркома
SUR		Выживаемость
SUSAR	ПНСНР	Подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция
SySa	СинСар	Синовиальная саркома
TRO		Трофосфамид
UAR		Непредвиденная нежелательная реакция
UDS		Недифференцированная саркома
UG-BP		Локализация опухоли: мочеполовая система, мочевого пузыря/простаты
UG-non BP		Локализация опухоли: мочеполовая система, не мочевого пузыря/простаты
UKCCSG		Исследовательская группа Великобритании по детскому раку
VA		Режим химиотерапии: VCR, AMD
VAC		Режим химиотерапии: VCR, AMD, CYC
VACA		Режим химиотерапии: VCR, AMD, CYC, ADR
VAIA		Режим химиотерапии: VCR, AMD, IFO, ADR
VBL		Винбластин
VCR		Винкристин
VGPR		Очень хороший частичный ответ
VOD		Веноокклюзивная болезнь
VS		Сосудистая саркома
WBC		Уровень лейкоцитов

1.7. ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ

Участники межгруппового проекта Европейской группы по мягкотканым саркомам детского возраста (EpSSG) – а именно, CWS, AIEOP-STSC и SIOP-MMT, пришли к согласию по поводу общеевропейского стандарта лечения локализованной рабдомиосаркомы (PMC) у детей, подростков и молодых взрослых.

В CWS-guidance содержатся рекомендации по лечению пациентов младше 21 года с рабдомиосаркомой, отнесенных к группам низкого, стандартного и высокого риска согласно этим общеевропейским правилам. Пациенты более старшего возраста с мягкотканными саркомами, типичными для детского возраста (например, с альвеолярной рабдомиосаркомой), также могут получать лечение согласно этим инструкциям после консультаций с Исследовательским групповым центром CWS¹.

Пациенты с локализованными РМС очень высокого риска, «РМС-подобными» МгТС (такими как синовиальная саркома, внекостные опухоли семейства саркомы Юинга, недифференцированная саркома), «не-РМС-подобными» опухолями, метастатическими МгТС, а также с редкими мягкотканными опухолями (например, фиброматозами), будут получать лечение согласно опыту CWS, накопленному в течение 30 лет в ходе 5 последовательных клинических испытаний.

Цели:

Основные цели – улучшить ведение детей и взрослых с МгТС путем предоставления стандартных рекомендаций по их лечению, включая диагностические процедуры, патоморфологические и биологические исследования, химиотерапию, хирургическое лечение и лучевую терапию, а также последующее наблюдение (безрецидивная выживаемость и отдаленные последствия).

Критерии включения / целевая группа пациентов:

- Пациенты с локализованными или метастатическими мягкотканными опухолями, подтвержденными патоморфологически.
- Наличие диагностического материала для патоморфологического исследования.
- Возраст до 21 года (20 лет и 364 дня)*.

* исключение: при рабдомиосаркоме могут быть включены и пациенты старше 21 года.

Стратификация:

Локализованная рабдомиосаркома: На основании результатов исследований CWS-96 и ICG-96 была в качестве общеевропейского стандарта разработана новая система разбиения на группы риска и введена в общеевропейскую стратегию лечения локализованной РМС. Она учитывает следующие прогностические факторы: гистологию (альвеолярная или неальвеолярная РМС), послеоперационную стадию (в соответствии с группами IRS I-III), локализацию опухоли, вовлечение лимфоузлов, а также впервые учитывает исходный размер опухоли и возраст пациента. Были идентифицированы четыре группы: РМС низкого риска, стандартного риска, высокого риска и очень высокого риска (см. Табл. 1). В исследовании CWS-2002-P уже использовалась подобная риск-стратификация.

Синовиальная саркома: СинСар принадлежит к числу так называемых «РМС-подобных» МгТС согласно определению CWS. Лечение стратифицируется в соответствии с послеоперационной группой IRS и педиатрической классификацией TNM.

Внекостная саркома Юинга/нПНЭО и недифференцированная саркома: Внекостные опухоли Юинга (ВСЮ и нПНЭО) и недифференцированная саркома принадлежат к числу «РМС-подобных» МгТС согласно определению CWS. Они считаются опухолями с неблагоприятной гистологией, и их лечение не зависит от всех прочих факторов риска.

«Не-РМС-подобные» опухоли и другие редкие мягкотканые опухоли: Эта гетерогенная группа опухолей стратифицируется в соответствии с гистологией, состоянием лимфоузлов, исходным размером опухоли и послеоперационной группой (группы IRS I-III); выделяют пациентов низкого, стандартного и высокого риска. По поводу терапии рекомендуется связаться с Групповым исследовательским центром CWS.

Пациенты с метастазами: Любая первично-метастатическая МгТС вне зависимости от всех прочих факторов риска.

Гистология и биология

В зависимости от гистологической разновидности, цитогенетических маркеров, характеристик роста, иммуногистохимических маркеров и специфических транслокаций мягкотканые опухоли подразделяют в соответствии с различной гистологией – например, различают альвеолярную (аРМС) и эмбриональную (эРМС) рабдомиосаркому. Экспертное патоморфологическое исследование, включая молекулярную/цитогенетическую характеристику, является стандартным исследованием при МгТС, необходимым для подтверждения диагноза мягкотканной опухоли. Анализ молекулярно-генетических изменений и мониторинг минимальной резидуальной и минимальной метастатической болезни могут быть полезными в будущем при оценке новых прогностических факторов и риск-адаптированных видов терапии.

1.9. СХЕМЫ

1.9.1. Схема принятия решения для местного контроля опухоли

(Подробности см. в главе 1 и 1. Также см. сопутствующее исследование минимальной резидуальной/метастатической болезни, раздел 16.4).

БИОПСИЯ И СТАДИРОВАНИЕ: ДИАГНОСТИКА МЯГКОТКАННОЙ ОПУХОЛИ, ЦЕНТРАЛИЗОВАННАЯ ЭКСПЕРТИЗА

ПЕРВИЧНОЕ МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Инициальное хирургическое удаление рекомендуется только в случаях, когда оно не является инвалидизирующим (mutilating) и возможно микроскопически и макроскопически полное удаление (**резекция R0**, группа IRS I; кроме «не-РМС-подобных» опухолей, где может быть допустима резекция R1 плюс лучевая терапия – свяжитесь с центром CWS). Циторедуктивные (debulking) меры в общем случае не рекомендуются!

НАЧАЛО ХИМИОТЕРАПИИ

(в соответствии с группой риска)

ОЦЕНКА ОТВЕТА НА 9 НЕДЕЛЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ ДАЛЬНЕЙШЕГО МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

(В это время пациент получает 4-й курс. Местное лечение должно проводиться после 4-го курса.)

ВТОРИЧНОЕ МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ у пациентов из группы IRS III

Возможна ли надлежащая неинвалидизирующая онкологическая резекция с отрицательными краями (R0)?

Да: ⇒ Резекция должна быть произведена Послеоперационная ЛТ в зависимости от состояния краев*** (начало ЛТ на 13-й неделе, если это возможно)	Нет: ⇒ Планирование ЛТ (начинается на 13-й неделе), возможно с последующей резекцией оставшейся опухоли (см. подробности в гл. 1, 1).
--	---

*** Предоперационная ЛТ у некоторых пациентов, которым предстоит реконструктивная операция.

- ⇒ **Повторная оценка опухоли на 18-й неделе (или в конце ЛТ)**
 ⇒ **Решение по поводу резекции опухоли у пациентов, получивших предоперационную ЛТ**

ПОВТОРНОЕ СТАДИРОВАНИЕ В КОНЦЕ ТЕРАПИИ (неделя 26)

1.9.2. Риск-стратификация для рабдомиосаркомы

Таблица 1. Риск-стратификация для рабдомиосаркомы

Группа риска	Подгр.	Гистология	Послеоп. стадия (группа IRS)	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Низкий	A	Благоприятная	I	Любая	N0	Благоприятные
Стандарт.	B	Благоприятная	I	Любая	N0	Неблагоприятные
	C	Благоприятная	II, III	Благоприятная	N0	Любые
	D	Благоприятная	II, III	Неблагоприятная	N0	Благоприятные
Высокий	E	Благоприятная	II, III	Неблагоприятная	N0	Неблагоприятные
	F	Благоприятная	II, III	Любая	N1	Любые
	G	Неблагоприятная	I, II, III	Любая	N0	Любые
Очень высокий	H	Неблагоприятная	II, III	Любая	N1	Любые

О саркомах без дополнительной характеристики (nos) см. разделы 7.1 и 15.3.6.

Гистология: *Благоприятная* = Все эмбриональные, веретенчатые, ботриоидные РМС;

Неблагоприятная = Все альвеолярные РМС (включая солидно-альвеолярный вариант).

Послеоперационная стадия (согласно системе групп IRS, см. раздел 24.2):

Группа I = первичное полное удаление (R0);

Группа II = микроскопическая остаточная опухоль (R1) или полное первичное удаление, но N1;

Группа III = макроскопическая остаточная опухоль (R2).

Локализация: *Благоприятная* = орбита, мочеполая – не мочевого пузыря/простата (то есть паратестикулярная или влагалище/матка), непараменингеальная опухоль головы и шеи;

Неблагоприятная = все прочие локализации (параменингеальная, конечности, мочеполая – мочевого пузыря/простата, «другие»).

Л/у стадия (согласно классификации TNM, см. раздел 24.1)

N0 = нет клинических и патоморфологических признаков вовлечения лимфоузлов;

N1 = клинические или патоморфологические признаки вовлечения лимфоузлов.

Размеры и возраст: *Благоприятные* = размер опухоли (максимальный) ≤ 5 см и возраст < 10 лет;

Неблагоприятные = все прочие (т.е. размер > 5 см и/или возраст ≥ 10 лет).

Обратите внимание:

- Дети с асцитом/плевральным выпотом или положительным результатом исследования ликвора на опухолевые клетки относятся к пациентам со стадией IV (см. гл. 10 и ниже).
- По поводу пациентов с синовиальной саркомой, внекостной саркомой Юинга, периферическими примитивными нейроэктодермальными опухолями и недифференцированной саркомой см. главу 8 и ниже).

1.9.3. Риск-стратификация для «не-РМС-подобных» опухолей

Таблица 2. Риск-стратификация для «не-РМС-подобных» опухолей

Группа риска	Гистология	Л/у стадия	Группа IRS	Исходный размер опухоли
Низкий	Любая (кроме ЗРО и ДМКО)*	N0	I	≤ 5 см
Стандартный	Любая (кроме ЗРО и ДМКО)*	N0	I	> 5 см ¹
		N0	II	любые
		N0	III	≤ 5 см ²
Высокий	ЗРО / ДМКО	N0 / N1	I, II, III	любые
	Любая	N0	III	> 5 см
	Любая	N1	II, III	любые
Очень высокий	Любая	N0 / N1	IV	любые ³

* **ЗРО** (злокачественная рабдоидная опухоль), **ДМКО** (десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль): лечение в составе **группы высокого риска**.

¹ Исключение: При типичных опухолях низкой степени злокачественности (степень 1) может проводиться лечение в составе **группы низкого риска**.

² Исключение: При опухолях высокой степени злокачественности (2 или 3) может проводиться лечение в составе **группы высокого риска**.

³ См. раздел 1.9.12 по поводу лечения мягкотканых сарком стадии IV.

- **Послеоперационная стадия** (согласно системе групп IRS, см. раздел 24.2):

Группа I = первичное полное удаление (R0);

Группа II = микроскопическая остаточная опухоль (R1) или полное первичное удаление, но N1;

Группа III = макроскопическая остаточная опухоль (R2).

- **Л/у стадия** (согласно классификации TNM, см. раздел 24.1):

N0 = нет клинических и патоморфологических признаков вовлечения лимфоузлов;

N1 = клинические или патоморфологические признаки вовлечения лимфоузлов.

- **Исходный размер опухоли** (согласно классификации TNM, см. раздел 24.1):

Благоприятный = размер опухоли (максимальный) ≤ 5 см (Ta);

Неблагоприятный = размер опухоли > 5 см (Tb).

- **Гистология**

Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (AFH, АФГ)

Альвеолярная мягкотканная саркома (ASPS, АМТГС)

Хордома (CHORD)

Светлоклеточная саркома (CCS, ККС)

Выбухающая дерматофибросаркома (DFSP, ВДФС)

Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль (DSRCT, ДМКО)

Внекостная хондросаркома (ECS, ВХС; включая мезенхимальную и миксоидную хондросаркому)**

Эпителиоидная саркома (ES, ЭС)
 Эмбриональная саркома печени (ESL, ЭСП) (лечение должно быть как при РМС)
 Эндометриальная стромальная саркома (ESS, ЭСС)
 Фибросаркома (FS, ФС; также см. ниже: инфантильная фибросаркома)**
 Гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST, ГИСО)
 Гигантоклеточная опухоль, внекостная (GCT, ГКО)
 Воспалительная миофибробластическая опухоль (IMFT, ВМФО) и саркома (IMFS, ВМФС)
 Ювенильная фиброма носоглотки (JNF, ЮФН; см. фиброматоз 12)
 Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности (LGFMS, ФМСНЗ)
 Лейомиосаркома (LMS, ЛМС)
 Липосаркома (LPS, ЛПС)
 Миофибробластическая саркома (MFS, МФС)
 Злокачественная фиброзная гистиоцитома (MFH, ЗФГ)
 Злокачественная мезенхимальная опухоль (MMM, ЗММ)
 Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (MPNST, ЗООПН, также нейрофибросаркома (NFS, НФС) или злокачественная шваннома)**
 Злокачественная рабдоидная опухоль (MRT, ЗРО)
 Миксофибросаркома (MYX, МИКС)
 ПЕКома (ПЕС, ПЕК)
 Плевропульмональная бластома (PPB, ППВ)
 Плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль (PFT, ПФО)
 Меланотическая нейроэктодермальная опухоль детского возраста (опухоль retinal anlage, RAT)
 Сосудистые опухоли (VS), такие как гемангиоэндотелиома (HE, ГЭ), гемангиоперицитома (HP, ГП), ангиосаркома (AS, АС)
 -> Инфантильная фибросаркома (сFS, вФС, см. раздел 9.5)
 -> Мио-/фиброматозы (см. главу 12)

По поводу других гистотипов см. раздел 9.1.

(**ранее CWS-группа С, считавшаяся нечувствительной к химиотерапии)

1.9.4. Общая схема лечения: РМС, группа низкого риска, подгруппа А

Локализованная эмбриональная РМС (благоприятная гистология), микроскопически полное удаление (IRS группа I), любая локализация, лимфоузлы не вовлечены (N0), размер опухоли ≤ 5 см и возраст пациента < 10 лет (благоприятные размер и возраст).

[схема – см. оригинал]

▲ Радиологическая оценка местоположения первичной опухоли (подробнее см. раздел 6.3).

● ВМА = костномозговая пункция (КМП). См. сопутствующее исследование минимальной метастатической/резидуальной болезни, раздел 16.4.

V Винкристин 1.5 мг/м² (максимальная разовая доза 2 мг) в виде единичной в/в инъекции в дни 1, 8, 15 и 22 каждого курса (недельные интервалы).

A Актиномицин D 1.5 мг/м² (максимальная разовая доза 2 мг) в виде единичной в/в инъекции в дни 1 и 22 каждого курса.

По поводу деталей лечения в группе низкого риска см. раздел 7.2. Инструкции по химиотерапии и модификации дозировок см. в главе 17.

1.9.5. Общая схема лечения: РМС, группа стандартного риска, подгруппа В

Локализованная эмбриональная РМС (благоприятная гистология), микроскопически полное удаление (группа IRS I), любая локализация, лимфоузлы не вовлечены (N0), размер опухоли > 5 см и/или возраст ≥ 10 лет (неблагоприятные размер и возраст).

[схема – см. оригинал]

▲ Радиологическая оценка местоположения первичной опухоли (подробнее см. раздел 6.3).

● ВМА = костномозговая пункция (КМП). См. сопутствующее исследование минимальной метастатической/резидуальной болезни, раздел 16.4.

I Ифосфамид $3000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса лечения, с месной (3 г/м^2) и гидратацией. Суммарная доза IFO на курс = 6 г/м^2 .

V Винкристин 1.5 мг/м^2 в 1 день каждого курса в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг). Дополнительно в недели 2 и 3 (1-й курс) и недели 5 и 6 (2-й курс).

A Актиномицин D 1.5 мг/м^2 в 1 день каждого курса в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг).

По поводу деталей лечения в группе стандартного риска см. раздел 7.3. Инструкции по химиотерапии и модификации дозировок см. в главе 17.

1.9.6. Общая схема лечения: РМС, группа стандартного риска, подгруппа С

Локализованная эмбриональная РМС (благоприятная гистология), микроскопическая или макроскопическая остаточная опухоль (группа IRS II или III), локализация опухоли - орбита без поражения кости, мочеполовая система (не мочевого пузыря и не простата) или не параменингеальная (благоприятная локализация), лимфоузлы не вовлечены (N0), любой размер опухоли, любой возраст.

[схема – см. оригинал]

* Актиномицин D может вводиться за 2–3 недели до ЛТ, но во время ЛТ его следует избегать. Их параллельное применение на 19 неделе требует осторожности. Подробнее см. раздел 19.5.

▲ Радиологическая оценка местоположения первичной опухоли (подробнее см. раздел 6.3).

● ВМА = костномозговая пункция (КМП). См. сопутствующее исследование минимальной метастатической/резидуальной болезни, раздел 16.4.

I Ифосфамид $3000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса лечения, с месной (3 г/м^2) и гидратацией. Суммарная доза IFO на курс = 6 г/м^2 .

V Винкристин 1.5 мг/м^2 в 1 день каждого курса в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг). Дополнительно на неделях 2 и 3 (1-й курс) и неделях 5 и 6 (2-й курс).

A Актиномицин D 1.5 мг/м^2 в 1 день каждого курса в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг).

По поводу деталей лечения в группе стандартного риска см. раздел 7.3. Инструкции по химиотерапии и модификации дозировок см. в главе 17.

1.9.7. Общая схема лечения: РМС, группа стандартного риска, подгруппа D¹

¹ Подгруппа D: тот же план лечения, что и у пациентов высокого риска (подгруппы E, F, G)

Локализованная эмбриональная РМС (благоприятная гистология), микроскопическая или макроскопическая остаточная опухоль (группа IRS II или III), локализованная опухоль параменингеальной области, мочеполая с расположением в мочевом пузыре или простате, на конечностях или с «другим местоположением» (неблагоприятная локализация), лимфоузлы не вовлечены (N0), размер опухоли $\leq 5 \text{ см}$ и возраст $< 10 \text{ лет}$ (благоприятные размер и возраст).

[схема – см. оригинал]

* Актиномицин D может вводиться за 2–3 недели до ЛТ, но во время ЛТ его следует избегать. Их параллельное применение на 19 неделе требует осторожности. Подробнее см. раздел 19.5.

▲ Радиологическая оценка местоположения первичной опухоли (подробнее см. раздел 6.3).

● ВМА = костномозговая пункция (КМП). См. сопутствующее исследование минимальной метастатической/резидуальной болезни, раздел 16.4.

I Ифосфамид $3000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса лечения, с месной (3 г/м^2) и гидратацией. Суммарная доза IFO на курс = 6 г/м^2 .

V Винкристин 1.5 мг/м^2 в 1 день каждого курса в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг). Дополнительно на неделях 2 и 3 (1-й курс) и неделях 5 и 6 (2-й курс).

A Актиномицин D 1.5 мг/м^2 в 1 день каждого курса IVA в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг).

По поводу деталей лечения в группе стандартного риска см. раздел 7.3. Инструкции по химиотерапии и модификации дозировок см. в главе 17.

1.9.8. Общая схема лечения: РМС, группа высокого риска², подгруппы E, F, G

² Группа высокого риска (подгруппы E, F, G): тот же план лечения, что и в подгруппе D группы стандартного риска

Подгруппа E: Локализованная эмбриональная РМС или РМС без дополнительной характеристики (благоприятная гистология), микроскопическая или макроскопическая остаточная опухоль (группа IRS II или III), неблагоприятная локализация (параменингеальная, мочеполая с расположением в мочевом пузыре или простате,

опухоль конечностей или других областей), лимфоузлы не вовлечены (N0), размер опухоли > 5 см и/или возраст ≥ 10 лет (неблагоприятные размер или возраст).

Подгруппа F: Локализованная эмбриональная РМС или РМС без дополнительной характеристики (благоприятная гистология), микроскопическая или макроскопическая остаточная опухоль (группа IRS II или III), лимфоузлы вовлечены (N1), любая локализация, любой размер опухоли и возраст пациента.

Подгруппа G: Локализованная альвеолярная РМС (неблагоприятная гистология), вне зависимости от степени резекции (группа IRS I, II или III), лимфоузлы не вовлечены (N0), любая локализация, любой размер опухоли и возраст пациента.

[схема – см. оригинал]

* Актиномицин D может вводиться за 2–3 недели до ЛТ, но во время ЛТ его следует избегать. Их параллельное применение на 19 неделе требует осторожности. Подробнее см. раздел 19.5.

▲ Радиологическая оценка местоположения первичной опухоли (подробнее см. раздел 6.3).

● ВМА = костномозговая пункция (КМП). См. сопутствующее исследование минимальной метастатической/резидуальной болезни, раздел 16.4.

I Ифосфамид 3000 мг/м²/сут вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса IVA, с месной (3 г/м²) и гидратацией. Суммарная доза IFO на курс = 6 г/м².

V Винкристин 1.5 мг/м² в 1 день каждого курса в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг). Дополнительно в недели 2 и 3 (1-й курс) и недели 5 и 6 (2-й курс).

A Актиномицин D 1.5 мг/м² в 1 день каждого курса IVA в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг).

По поводу деталей лечения в группе высокого риска см. раздел 7.4. Инструкции по химиотерапии и модификации дозировок см. в главе 17.

1.9.9. Общая схема лечения: РМС, группа очень высокого риска, подгруппа H

Локализованная альвеолярная РМС (неблагоприятная гистология), лимфоузлы вовлечены (N1), вне зависимости от других факторов риска, таких как степень удаления, локализация (любая), размер опухоли или возраст пациента (любые).

[схема – см. оригинал]

* Актиномицин D и адриамицин могут вводиться за 2–3 недели до ЛТ, но во время ЛТ их следует избегать. Их параллельное применение на 19 неделе требует осторожности. Подробнее см. раздел 19.5.

▲ Радиологическая оценка местоположения первичной опухоли (подробнее см. раздел 6.3).

● ВМА = костномозговая пункция (КМП). См. сопутствующее исследование минимальной метастатической/резидуальной болезни, раздел 16.4.

I Ифосфамид 3000 мг/м²/сут вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса лечения, с месной (3 г/м²) и гидратацией. Суммарная доза IFO на курс = 6 г/м².

V Винкристин 1.5 мг/м^2 в 1 день каждого курса в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг). Дополнительно на неделях 2 и 3 (1-й курс) и неделях 5 и 6 (2-й курс).

A Актиномицин D 1.5 мг/м^2 в 1 день каждого курса IVA в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг).

Ad Адриамицин $2 \times 20 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в дни 1 и 2 каждого курса IVAd в виде 3-часовых в/в инфузий с интервалом 6–12 ч.

По поводу деталей лечения в группе высокого риска см. раздел 7.5. Инструкции по химиотерапии и модификации дозировок см. в главе 17.

1.9.10. Общая схема лечения: другие «РМС-подобные» опухоли (СинСар, внекостная СЮ, пПНЭО, недифференцированная саркома)

Локализованная синовиальная саркома, внекостная саркома Юинга, периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль и недифференцированная саркома.

Исключения: Пациенты с СинСар из группы IRS **I и I**, но не T2b, получают только 6 курсов VAIA (то есть 2 цикла)

[схема – см. оригинал]

* Актиномицин D и адриамицин могут вводиться за 2–3 недели до ЛТ, но во время ЛТ их следует избегать. Их параллельное применение на 19 неделе требует осторожности. Подробнее см. раздел 19.5.

▲ Радиологическая оценка местоположения первичной опухоли (подробнее см. раздел 6.3).

● ВМА = костномозговая пункция (КМП). См. сопутствующее исследование минимальной метастатической/резидуальной болезни, раздел 16.4.

I Ифосфамид $3000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса лечения, с месной (3 г/м^2) и гидратацией. Суммарная доза IFO на курс = 6 г/м^2 .

V Винкристин 1.5 мг/м^2 в 1 день каждого курса в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг). Дополнительно на неделях 2 и 3 (1-й курс) и неделях 5 и 6 (2-й курс).

A Актиномицин D 1.5 мг/м^2 в 1 день каждого курса IVA в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг).

Ad Адриамицин $2 \times 20 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в дни 1 и 2 каждого курса IVAd в виде 3-часовых в/в инфузий с интервалом 6–12 ч.

По поводу деталей лечения см. раздел 7.4. Инструкции по химиотерапии и модификации дозировок см. в главе 17.

1.9.11. Общая схема лечения: «не-РМС-подобные» опухоли (НРПО) в группе высокого риска³

³ «Не-РМС-подобные» опухоли высокого риска: такой же план лечения, как и для «РМС-подобных» опухолей

Только локализованные «не-РМС-подобные» опухоли при наличии критериев высокого риска: все злокачественные рабдоидные опухоли (ЗРО) или десмопластические мелко-круглоклеточные опухоли (ДМКО) вне зависимости от

других факторов риска; «не-РМС-подобные» опухоли при неполном удалении (группа IRS III), размер опухоли > 5 см, а также любые «не-РМС-подобные» опухоли с вовлеченными лимфоузлами (N1).

[схема – см. оригинал]

* Актиномицин D и адриамицин могут вводиться за 2–3 недели до ЛТ, но во время ЛТ его следует избегать. Их параллельное применение на 19 неделе требует осторожности. Подробнее см. раздел 19.5.

▲ Радиологическая оценка местоположения первичной опухоли (подробнее см. раздел 6.3).

● ВМА = костномозговая пункция (КМП). См. сопутствующее исследование минимальной метастатической/резидуальной болезни, раздел 16.4.

I Ифосфамид 3000 мг/м²/сут вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса лечения, с месной (3 г/м²) и гидратацией. Суммарная доза IFO на курс = 6 г/м².

V Винкристин 1.5 мг/м² в 1 день каждого курса в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг). Дополнительно на неделях 2 и 3 (1-й курс) и неделях 5 и 6 (2-й курс).

A Актиномицин D 1.5 мг/м² в 1 день каждого курса IVA в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг).

Ad Адриамицин 2 x 20 мг/м²/сут в дни 1 и 2 каждого курса IVAd в виде 3-часовых в/в инфузий с интервалом 6–12 ч.

По поводу деталей лечения см. раздел 7.4. Инструкции по химиотерапии и модификации дозировок см. в главе 17.

1.9.12. Общая схема лечения: первично-метастатические мягкотканые опухоли

Метастатические мягкотканые опухоли (M1) вне зависимости от других факторов риска, таких как гистология, степень удаления, локализация, размер опухоли или возраст пациента.

[схема – см. оригинал]

* Актиномицин D может вводиться за 2–3 недели до ЛТ, но во время ЛТ его следует избегать. Их параллельное применение на 19 неделе требует осторожности. Подробнее см. раздел 19.5.

▲ Радиологическая оценка местоположения первичной опухоли (подробнее см. раздел 6.3).

● ВМА = костномозговая пункция (КМП).

○ Обязательно для пациентов с цитологически установленным поражением КМ. Рассмотреть возможность сопутствующего исследования минимальной метастатической/резидуальной болезни, раздел 16.4.

I Ифосфамид 3000 мг/м²/сут вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1, 2 и 3 каждого курса I³VA и I³VE, с месной (3 г/м²) и гидратацией. Суммарная доза IFO на курс = 9000 мг/м².

V Винкристин 1.5 мг/м² в 1 день каждого курса в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг). Дополнительно на неделях 2 и 3 (1-й курс) и неделях 5 и 6 (2-й курс).

А Актиномицин D 1.5 мг/м^2 в 1 день каждого курса IVA в виде единичной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг).

С Карбоплатин 500 мг/м^2 в 200 мл/м^2 5% раствора декстрозы в 1 день курсов 2, 5 и 8 в виде одночасовой в/в инфузии.

E_(CEV) Эпирубицин 150 мг/м^2 в 5% растворе декстрозы в 1 день курсов 2, 5 и 8 CEV в виде 6-часовой в/в инфузии после введения карбоплатина.

E_(I3VE) Этопозид 150 мг/м^2 в дни 1, 2 и 3 курсов 3, 6 и 9 I³VE в виде 2–4-часовой в/в инфузии.

По поводу интратекальной химиотерапии при параменингеальных опухолях с диссеминацией опухолевых клеток в ликвор см. разделы 17.1.5 и 20.2. По поводу деталей лечения см. главу 10. Инструкции по химиотерапии и модификации дозировок см. в главе 17.

2. ПРЕДПОСЫЛКИ

*В этой главе приводится базовая информация о **рабдомиосаркоме** и обзор европейских результатов, а также недавно полученных данных.*

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

Исследовательская группа CWS, куда входит не только Германия, но и центры в Австрии, Швеции, Польше и Швейцарии, традиционно сотрудничает с комитетом AIEOP по мягкотканым саркомам (AIEOP STSC, ранее ICG: Итальянская кооперативная группа по мягкотканым саркомам детского возраста) и комитетом SIOP по злокачественным мезенхимальным опухолям (MMT). После согласования определений групп риска в 1996 году было начато совместное исследование с рандомизацией режима химиотерапии в группе высокого риска (VAIA или CEVAIE для CWS/ICG, IVA или CEVAIE для MMT SIOP). Протокол EpSSG для лечения рабдомиосаркомы у детей и подростков (EpSSG RMS 2005) был разработан в ходе развития сотрудничества этих европейских групп. Это сотрудничество позволит повысить качество лечения пациентов по всей Европе и даст возможность исследовательским группам лучше ответить на до сих пор не проясненные вопросы, касающиеся терапии и прогноза у детей с рабдомиосаркомой и другими мягкоткаными опухолями.

2.1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота встречаемости мягкотканых сарком у детей в Германии составляет $1.0/100.000$ ² (см. <http://www.kinderkrebsregister.de>). Такая же частота встречаемости наблюдается по всему миру. Мягкотканые саркомы представляют собой пятую по частоту группу опухолей у детей и подростков – вслед за лейкозами, опухолями ЦНС, лимфомами и опухолями симпатической нервной системы. Мягкотканые саркомы представляют собой чрезвычайно разнородную группу опухолей, причем наиболее часто встречающимся подтипом ($0.5/100.000$ случаев в год среди пациентов < 15 лет) является рабдомиосаркома. У мальчиков и у девочек она возникает приблизительно с одинаковой частотой (соотношение между мальчиками и девочками равно 1.1:1). Чаше всего она возникает в

раннем детском возрасте: средний возраст пациентов в момент постановки диагноза составляет примерно 5 лет.

Клинические испытания CWS, ICG и SIOP по мягкотканым саркомам были единственными исследованиями в странах-участниках, касавшимися лечения мягкотканых сарком у детей и подростков. В исследованиях CWS было за последние 15 лет зарегистрировано около 64 немецких пациентов младше 21 года с РМС; это означает, что около 95% всех пациентов с РМС, зарегистрированных в Германском регистре детского рака (Deutsches Kinderkrebsregister, KKR), были задокументированы и получили лечение согласно рекомендациям CWS.

2.2. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Считается, что рабдомиосаркома (РМС) возникает из примитивных мезенхимальных клеток, которые в норме развиваются в поперечно-полосатые мышцы. Она может возникнуть практически в любой части тела, включая участки, где такие мышцы обычно не обнаруживаются. Этиология опухоли пока неизвестна. Не исключено, что генетические факторы играют здесь важную роль; это демонстрируется связью между возникновением РМС и семейным опухолевым синдромом (Ли-Фраумени), врожденными аномалиями (затрагивающими мочеполовую область и центральную нервную систему) и другими генетически обусловленными состояниями, включая нейрофиброматоз типа I.

В зависимости от гистологии различают две основные формы РМС: *эмбриональный* (приблизительно 80% всех случаев РМС) и *альвеолярный* (15-20% случаев РМС) подтипы. Было показано, что подтип РМС влияет на выживаемость. В 1995 году патоморфологи из различных кооперативных групп согласовали новую классификацию, где идентифицированы прогностически значимые и воспроизводимые подтипы³. Было выделено три основных класса:

1. Очень хороший прогноз: включает ботриоидную РМС и веретенноклеточную или лейомиоматозную РМС.
2. Промежуточный прогноз: представлен эмбриональной РМС.
3. Плохой прогноз: включает альвеолярную РМС и ее вариант – солидно-альвеолярную РМС.

В эту классификационную систему не включена плеоморфная категория, потому что такие опухоли очень редко встречаются у детей.

Молекулярно-биологические исследования позволили выявить два характерных хромосомных изменения при РМС: реципрокные хромосомные транслокации $t(2;13)(q35;q14)$ или $t(1;13)(p36;q14)$ при альвеолярной РМС⁴, а также потеря генетического материала на хромосоме 11p15.5, которая была обнаружена при эмбриональной РМС⁵ (см. раздел 16.1).

Для классификации РМС разработаны различные системы стадирования. Чаще всего используются предоперационное стадирование TNM и послеоперационное отнесение к системе групп IRS (см. раздел 24.1, 24.2). Однако с развитием лечения и клинических испытаний стала использоваться новая, более сложная категоризация, позволяющая лучше адаптировать лечение к величине риска рецидива.

На основе результатов кооперативных исследований были выявлены различные прогностически существенные факторы, связанные с опухолью и пациентом. Самые важные из них – *гистология, локализация и размер* опухоли, а также *послеоперационная стадия*⁶⁻⁹. В более недавнее время в качестве предиктора выживаемости стал использоваться и возраст пациента в момент постановки диагноза: было показано, что у более старших детей (≥ 10 лет) клинические результаты хуже^{6,10}.

2.3. СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

При лечении детей и подростков с РМС необходим комбинированный подход, включающий в себя хирургическое лечение, химиотерапию и лучевую терапию.

Оптимальные временные рамки и интенсивность этих видов лечения необходимо планировать с учетом прогностических факторов и возможных отдаленных последствий лечения.

Для излечения детей с РМС необходим локальный контроль, который достигается посредством операции и/или лучевой терапии. Рекомендуются консервативный подход, и резекция опухоли или облучение обычно осуществляется с учетом действенности химиотерапии в сокращении объема опухоли.

При РМС была показана эффективность различных комбинаций препаратов. Чаще всего используются такие режимы, как VAC (винкристин, актиномицин D, циклофосфамид), VACA (винкристин и циклофосфамид плюс адриамицин, чередующийся с актиномицином D), IVA (ифосфамид, винкристин, актиномицин D) и VAIA (ифосфамид и винкристин плюс адриамицин, чередующийся с актиномицином D). В нескольких клинических испытаниях, проводившихся вышеупомянутыми кооперативными группами, тестировался комбинированный подход к лечению с различными стратегиями и различными режимами химиотерапии. Результаты этих испытаний составляют фактическую базу данного протокола.

2.3.1. Исследования CWS

Первое многоцентровое немецкое исследование МгТС (CWS-81) было проведено между 1981 и 1986 гг., второе исследование CWS-86 – в 1986-1990 гг. О результатах этих исследований уже сообщалось^{9,11}. Исследование CWS-91¹² проводилось в 1991-1996 гг, а CWS-96 – в 1996-2002. Исследование CWS-2002-P продолжается в настоящее время (предполагаемое окончание набора участников в Германии – 30.06.2009). Все исследования проводились при содействии Немецкого общества детской онкологии (GPOH).

Химиотерапия

В исследованиях CWS-81 и -86 все пациенты получали цикл химиотерапии из четырех препаратов, включая VCR, AMD, ADR и алкилирующий препарат: CYC в CWS-81 (курс VACA) или IFO в CWS-86 (курс VAIA). Это решение было основано на данных, указывающих, что IFO более эффективен при лечении некоторых опухолей детского возраста. Замена CYC на IFO улучшила ответ у пациентов с макроскопической остаточной опухолью, увеличив долю пациентов с уменьшением объема опухоли на 2/3 или более. Однако не наблюдалось никакого явного повышения бессобытийной и общей выживаемости.

Так как результаты не улучшились, а частота нефротоксических эффектов была сравнительно высокой, было решено вновь ввести CYC вместо IFO в исследовании CWS-91 для некоторых групп пациентов с лучшим прогнозом. В исследовании CWS-91 химиотерапия была также интенсифицирована у пациентов с плохим прогнозом путем добавления этопозиды к комбинации VAIA (цикл EVAIA). Результаты не продемонстрировали явного улучшения выживаемости; в частности, не изменилась частота локальных рецидивов. Интенсификация химиотерапии не привела к снижению числа пациентов, нуждающихся в лучевой терапии; доля облученных пациентов была примерно одинаковой во всех трех исследованиях (в CWS-81 – 77%, в CWS-86 – 79%, в CWS-91 – 85%).

Местное лечение

В исследовании CWS-81 облучение стратифицировалось в зависимости от результатов плановой повторной (second-look) операции на 16-20 неделе; ему подвергали только пациентов, у которых все еще наблюдалась микроскопическая (40 Гр) или макроскопическая (50 Гр) остаточная опухоль. В исследовании CWS-86 лучевая терапия проводилась до плановой повторной операции после одного цикла химиотерапии (неделя

7-10). Кумулятивная доза стратифицировалась в зависимости от сокращения объема опухоли (32 и 54.4 Гр), и облучение проводилось одновременно с химиотерапией. В исследовании CWS-91 облучение стратифицировалось в зависимости от характеристик инвазивности опухоли (T), степени сокращения объема опухоли и результатов плановой повторной операции на 10-13 неделе. С 1986 года CWS рекомендует ускоренное гиперфракционированное облучение (2 x 1.6 Гр в день). Прогноз у группы пациентов, ответивших на химиотерапию и облученных в основном до вторичной операции, резко улучшился в ходе исследований CWS-86, -91 и -96 по сравнению с исследованием CWS-81 (доля бессобытийной выживаемости 69% и 67% по сравнению с 41%)^{9,13}. Заметим, что среди 130 пациентов в исследованиях CWS-86 и -91, получивших 32 Гр по гиперфракционированной схеме, доля достижения локального контроля в этой группе составила соответственно 73% и 77%¹³. Сравнимую дозу 40 Гр с конвенциональным фракционированием получили 25 детей в исследовании CWS-81 (доля случаев, где был достигнут локальный контроль над опухолью, составила 48%)¹¹.

Были сделаны следующие выводы по поводу лучевой терапии:

1. Риск-адаптированное облучение может базироваться на степени уменьшения объема опухоли после предоперационной химиотерапии и на размере первичной опухоли у пациентов с остаточной опухолью.
2. Раннее (недели 10-13) гиперфракционированное, ускоренное облучение, проводимое одновременно с химиотерапией, улучшает локальный контроль над опухолью у пациентов с хорошим ответом после предоперационной химиотерапии.
3. Доза в 32 Гр при ускоренном гиперфракционированном облучении одновременно с химиотерапией является адекватной для локального контроля опухоли у пациентов с хорошим ответом на предоперационную химиотерапию. Исследования CWS не дают ответа на вопрос, может ли тот же самый принцип быть применен к другим гистологическим разновидностям.

2.3.2. Исследования AIEOP STSC

В ходе итальянских исследований была сделана попытка идентифицировать пациентов с характеристиками низкого риска, для которых возможна редукция лечения, и пациентов, которым нужно более интенсивное лечение.

Хотя режим химиотерапии варьировался от протокола к протоколу, однако стратегия лечения, диктовавшая терапевтические решения, оставалась весьма схожей в первом (RMS-79) и втором (RMS-88) итальянских протоколах. Ее основу составляли (a) консервативная операция или биопсия при постановке диагноза; (b) первоначальная химиотерапия согласно различным принятым режимам; (c) оценка состояния после 3 или 4 начальных курсов химиотерапии; (d) плановая повторная хирургическая ревизия в случае остаточной опухоли; (e) адъювантная химиотерапия после первоначальной или отложенной радикальной операции и (f) лучевая терапия у больных с сохраняющейся болезнью.

В рамках протокола RMS-79 пациенты, отнесенные к группе I, получили 12 курсов чередующихся CAV (CYC, ADR, VCR) и VAC (VCR, AMD, CYC) в ходе 11 курсов. Пациенты из групп II и III получали чередующиеся CAV и VAC общим числом 12 курсов. Пациенты с альвеолярной гистологией или локализацией первичной опухоли на конечностях получали 18 чередующихся курсов CAV/VAC. В группе I лучевая терапия не проводилась, а в группах II и III суммарная доза составляла 40–45 Гр.

В протоколе RMS-88 химиотерапия была редуцирована до 22 недель лечения винкристином и актиномицином D у пациентов с эмбриональной гистологией из группы IRS I. У пациентов из IRS групп II и III интенсивность химиотерапии была увеличена в рамках протокола RMS-88 по сравнению с RMS-79 путем замены CYC на IFO, повышения дозы AMD и более интенсивного использования VCR в ходе первой части лечения.

Использовались режимы VAIA и IVA. Дозы облучения существенно не варьировались, но в исследовании RMS-88 ЛТ проводилась согласно гиперфракционированным и ускоренным методикам.

В исследовании RMS-88 пятилетняя беспрогрессивная выживаемость составила соответственно 82%, 72% и 59% среди пациентов из групп I, II и III. Пятилетние беспрогрессивная и общая выживаемости в целом составили соответственно 65.6% и 74%. Это означает улучшение по сравнению с RMS-79 (пятилетняя беспрогрессивная выживаемость 53.5%, общая – 64%). Более существенное улучшение наблюдалось у пациентов со следующими характеристиками: эмбриональная гистология, парааменингеальная или другая первичная локализация, большие и инвазивные опухоли (размер > 5 см и T2), отсутствие вовлечения лимфоузлов¹⁴.

Для определенных подмножеств пациентов был проведен более подробный анализ. Совместный итало-немецкий анализ паратестикулярной РМС подтвердил хороший клинический результат у пациентов с локализованной опухолью (пятилетняя выживаемость 94.6%). Основными прогностическими факторами были инвазивность опухоли, ее размер, резектабельность, а также вовлечение лимфоузлов и возраст пациента. Это позволило идентифицировать подмножество пациентов низкого риска, для которых можно было использовать режим VA. Альвеолярная гистология у пациентов с паратестикулярной РМС не оказывала отрицательного влияния на клинический результат (пятилетняя выживаемость 93.3% при 88.1% в случае неальвеолярной РМС)¹⁵.

Итак, отметим, что итальянский опыт показал возможность избежать использования антрациклинов и алкилирующих препаратов у пациентов с благоприятными характеристиками. Интенсификация химиотерапии позволила улучшить результаты среди некоторых подмножеств пациентов высокого риска. Ввиду улучшения результатов в исследовании RMS-88 режим на основе ифосфамида стал эталонным в итальянских исследованиях.

2.3.3. Исследования SIOP MMT

Исследования SIOP были направлены на изучение использования более интенсивной первичной химиотерапии в попытке по возможности сократить систематическое применение радикального (definitive) местного лечения – операции или облучения. Целью было снизить риск существенных поздних функциональных или косметических последствий при сохранении удовлетворительной общей выживаемости.

SIOP-75 и MMT-84

Исследование SIOP-75 было осуществлено между 1975 и 1984 гг.; в нем сравнивалось проведение терапии на основе режима VAC до или после радикального (definitive) местного лечения. Хотя между двумя группами не было зафиксировано различия (общая выживаемость = 52%), пациенты, получившие сначала химиотерапию, а затем местное лечение, имели такую же выживаемость при менее агрессивном местном лечении и предсказуемо меньших его последствиях¹⁶.

Затем последовало MMT-84, где стратегия интенсифицированной первоначальной химиотерапии (IVA с IFO 6 г/м²/курс, VCR и AMD) использовалась в попытке уменьшить или исключить местное лечение для пациентов, достигших полной ремиссии в результате химиотерапии с консервативной операцией или без нее. Пациенты, достигшие полной ремиссии в результате ХТ +/- операции, не получали лучевую терапию или дальнейшую масштабную операцию. Пациентам, остававшимся в частичной ремиссии, требовалось радикальное местное лечение, а при его невозможности – экспериментальная химиотерапия или ХТ второй линии. Только пациенты в возрасте старше 5 лет с парааменингеальными опухолями и старше 12 лет с опухолями любой локализации получали системную лучевую терапию.

Общие результаты ММТ-84 продемонстрировали высокую частоту выхода в полную ремиссию (91%) у пациентов с локализованной опухолью. Полная ремиссия была достигнута с помощью только химиотерапии у 48% пациентов. Общая пятилетняя выживаемость была 68%, а бессобытийная – 53%¹⁷. Только 34% пациентов получали интенсивное местное лечение.

ММТ-89

Целью ММТ-89 было улучшить результаты лечения у детей с неметастатической РМС и продолжить редукцию местного лечения, чтобы по возможности минимизировать его последствия¹⁸.

Для пациентов стандартного и высокого риска были также поставлены особые цели: (а) улучшить результаты лечения благодаря оценке раннего ответа опухоли и модификации химиотерапии среди пациентов с плохим ответом (poor responders) и (b) изучить значимость повышенной дозоинтенсивности IFO (9 г/м²/курс по сравнению с 6 г/м²/курс в ММТ-84). Интенсифицированная химиотерапия с мультилекарственной (6 препаратов) комбинацией использовалась для пациентов высокого риска (стадия III) и для пациентов младшего возраста с параменингеальной опухолью. Использование системной ЛТ вновь избегали у пациентов, достигших полной ремиссии в результате химиотерапии с операцией или без нее; исключением были дети ≥ 3 лет с параменингеальными опухолями.

У пациентов с очень хорошим прогнозом (полное удаление опухоли благоприятной локализации) была сделана попытка еще сильнее уменьшить последствия лечения за счет исключения алкилирующих препаратов.

Полная ремиссия была достигнута у 93% всех пациентов. Пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость составила соответственно 71% и 57%. Общая выживаемость была ненамного выше, чем в предыдущем испытании ММТ-84, но 49% выживших (33% всех пациентов) были излечены при использовании ограниченного местного лечения.

Другие ключевые результаты:

- Для низкостадийных опухолей (pT1) было подтверждено, что продолжительность и интенсивность терапии можно сократить, так как у пациентов, получавших два препарата (VCR и AMD) в течение двух циклов, общая выживаемость не уменьшилась по сравнению с историческим контролем, когда в ММТ-84 проводилось лечение тремя препаратами (дополнительно IFO) в ходе 6 циклов. Однако бессобытийная выживаемость была хуже (67% по сравнению с 85%).
- Было достигнуто повышение выживаемости среди пациентов с поражением регионарных лимфоузлов (SIOP стадия III), получавших в ММТ-89 терапию шестью препаратами (включая антрациклины), по сравнению с получавшими IVA в ММТ-84 (пятилетняя общая выживаемость 60% по сравнению с 42%)

Для пациентов младшего возраста (< 3 лет) с параменингеальными опухолями результаты ММТ-89 демонстрируют, что выживаемость среди пациентов, для которых ЛТ была отложена, не становится существенно ниже, чем среди получавших систематическое облучение. Однако почти все выжившие в конце концов получили облучение (лишь 3 из 27 пациентов были излечены без лучевой терапии). Пока неясен ответ на вопрос, дает ли задержка с получением лучевой терапии долгосрочные преимущества.

Локальный контроль

Могло так случиться, что стратегия назначения местного лечения на основе первоначального ответа на химиотерапии (как в испытаниях ММТ-84 и ММТ-89) привела бы к более высокой частоте рецидивов по сравнению с другими стратегиями. Однако вторичной целью исследований SIOP было выяснить, могут ли пациенты, изначально получавшие химиотерапию без радикального (definitive) местного лечения, быть излечены

путем местного лечения и дальнейшей химиотерапии в случае рецидива. Хотя для некоторых подмножеств пациентов эта стратегия, по-видимому, имеет преимущества (например, пациенты с опухолями орбит¹⁹ или мочевого пузыря/простаты²⁰), для всей группы это неверно. После анализа более поздних данных MMT-89 по сравнению с эквивалентными результатами исследований для групп IRS III и IV стало ясно, что необходима модификация стратегии лечения для некоторых групп пациентов. Сейчас систематическая лучевая терапия рекомендуется всем пациентам ≥ 3 лет с альвеолярными опухолями (кроме паратестикулярных) и, независимо от гистологии, пациентам с параменингеальными опухолями головы и шеи и пациентам с первичными опухолями конечностей старше 10 лет.

Итак, IVA остается режимом терапии для пациентов стандартного и высокого риска в рамках исследований MMT (в ожидании результатов рандомизированного сравнения). Стратегия с откладыванием систематического местного лечения имела преимущества для некоторых подмножеств пациентов, давая возможность минимизировать поздние последствия терапии, но ясно, что для других пациентов требуется более агрессивное местное лечение.

2.3.4. Исследования IRS

Бывшая Межгрупповая исследовательская группа по рабдомиосаркоме (в настоящее время Комитет группы детской онкологии по мягкотканым саркомам, США) с 1972 по 1997 г. завершила четыре последовательных исследования (от IRS-I до IV). В настоящее время продолжается исследование IRS-V. Пятилетняя выживаемость существенно повысилась: с 55% для протокола IRS-I до 63% для IRS-II и далее свыше 70% для IRS-III и IV⁸.

В первоначальных исследованиях система групп IRS использовалась для стратификации пациентов и лечения. Ранние испытания IRS показали, что для пациентов из группы I достаточно использовать винкристин и актиномицин D и нет необходимости в лучевой терапии²¹. Более недавний анализ позволил выявить роль ЛТ для пациентов с альвеолярной гистологией²².

В рамках группы II режим VA (VCR, AMD) с лучевой терапией рассматривался в качестве стандартного лечения для неальвеолярной РМС с локализацией не на конечностях. Преимущества добавления других препаратов, таких как доксорубицин и циклофосфамид, неясны из-за противоречивых результатов испытания IRS-III²³. Среди пациентов группы III интенсификация лечения путем увеличения кумулятивной дозы лекарств и перехода от стандартного VAC к пульс-режиму VAC привела к повышению выживаемости с 52% в IRS-I до 74% в IRS-III²¹. Добавление доксорубицина не привело к очевидному улучшению.

В более недавних клинических испытаниях IRS были отмечены другие прогностические факторы, которые использовались для принятия решения о лечении, – в частности, гистология, локализация и размер опухоли. В исследовании IRS-IV трехлетняя выживаемость составила 86%. В этом исследовании пациенты были рандомизированы на химиотерапию VAC, VAI или VIE. Существенных различий в результатах не было отмечено, и схема VAC была выбрана американскими исследователями в качестве «золотого стандарта» ввиду ее более низкой стоимости и меньшей нефротоксичности циклофосфама¹⁰.

2.3.5. Результаты исследований CWS/RMS-96 и MMT-95

Исследования CWS/RMS-96 и MMT-95 представляют собой основу европейского сотрудничества в настоящее время. Фактически была использована общая стратификация, и сходные рандомизированные исследования проводились тремя кооперативными

группами – CWS, ICG и SIOP MMT. Чтобы изучить значимость более интенсивной химиотерапии при РМС-подобных опухолях, рандомизация проводилась между режимом CEVAIE, использованным в протоколе Европейской интергруппы для стадии IV, и стандартным лечением, то есть VAIA в германо-итальянском исследовании CWS/RMS-96 или IVA в исследовании MMT-95. Различия в подходах к местному лечению в это время не дали возможности спланировать совместное исследование.

[Таблица 1. Общая стратификация CWS/RMS 96 и MMT 95]

В практике CWS/ICG пациенты с РМС-подобными опухолями из групп низкого, стандартного и высокого риска продемонстрировали хорошие результаты: бессобытийная выживаемость соответственно 88%, 77% и 62%; общая выживаемость соответственно 97%, 95% и 78%.

[Рис 1. Бессобытийная выживаемость в зависимости от группы риска.

Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от группы риска.]

Низкий риск:

Как в SIOP MMT-95, так и в CWS/ICG-96 пациенты получали только винкристин и актиномицин D. Этот подход к лечению соответствует итальянскому испытанию RMS-88, где было впервые использовано 4 блока VA. Хорошие результаты, достигнутые при этом низкотоксичном режиме, привели к его принятию и в этом протоколе^{14,18}.

Стандартный риск:

Эти пациенты получали терапию IVA (9 курсов в течение 25 недель) как в MMT-95, так и в CWS/RMS-96. Это означало редукцию лечения для той CWS-группы, для которой в предыдущем протоколе использовались антрациклины. Общая продолжительность терапии также была сокращена с 35 (CWS-81 и ICG) до 25 недель.

В практике CWS/ICG в этой группе наблюдались преимущественно локальные события. В качестве основной причины увеличения числа рецидивов было названо ограниченное назначение ЛТ. В группе стандартного риска рецидивировали только 7% облученных пациентов, а среди необлученных пациентов – 15%, и это несмотря на отрицательный отбор среди получавших облучение (прогностические факторы риска были хуже, чем среди необлученных пациентов).

Высокий риск:

В протоколе CWS/RMS-96 эти пациенты были включены в рандомизированное испытание с целью сравнить режим CEVAIE из 6 препаратов со «стандартным» режимом VAIA из четырех препаратов. В исследовании MMT-95 производилась рандомизация между CEVAIE и IVA. Ни в одном из этих испытаний не удалось получить лучших результатов для пациентов, получавших CEVAIE⁷.

По поводу справочной информации о группе очень высокого риска, других «РМС-подобных» опухолях (СинСар, внекостная СЮ/пПНЭО, недифференцированная саркома), «не-РМС-подобных» опухолях, метастатических опухолях и мио-/фиброматозах см. главы 7.5, 8, 10 и 12.

2.4. ВЫВОДЫ

Лечение больных рабдомиосаркомой постоянно развивается и должно адаптироваться в соответствии с новой информацией, поступающей в результате клинических испытаний.

Этот процесс развития привел к повышению выживаемости в течение последних десятилетий и должен продолжаться и в будущем.

- В качестве основных прогностических факторов были идентифицированы гистология, стадия (группа IRS), вовлечение лимфоузлов, размер опухоли и возраст пациента.
- Была отобрана группа пациентов с локализованной РМС, которые могут получать менее интенсивное лечение (только VA + лучевая терапия). В этой группе можно избежать острых и отдаленных последствий применения алкилирующих препаратов и антрациклинов без ухудшения выживаемости.
- Режимы химиотерапии на основе комбинаций VAC или IVA представляются одинаково эффективными и могут считаться «эталонными режимами» для большинства детей и подростков с РМС. Однако у существенного числа детей и подростков эти режимы не позволяют достичь излечения, и должен продолжаться поиск новых комбинаций лекарств. Целесообразность добавления других препаратов должна исследоваться в ходе рандомизированных клинических испытаний.
- Местное лечение является фундаментальной частью лечения при РМС. Однако преимущества и недостатки агрессивного хирургического вмешательства и/или лучевой терапии следует рассматривать и с точки зрения отдаленных последствий для детей и подростков.
- Рекомендуются консервативная операция, и следует на основе имеющегося опыта накапливать данные для отбора тех детей и подростков, для которых операция может быть использована в качестве единственного необходимого местного лечения.
- Хотя около 30% пациентов можно излечить без лучевой терапии, в ходе диагностики можно надежно идентифицировать лишь одну такую подгруппу (эмбриональная опухоль, полностью удаленная при постановке диагноза). Следует предпринять дальнейшие усилия для лучшей идентификации пациентов с благоприятным вариантом болезни, у которых можно избежать облучения и его отдаленных последствий.

В ходе возрастающего международного сотрудничества предполагается улучшить стратификацию лечения и в ходе правильно спланированных рандомизированных исследований изучить лучшие стратегии лечения для детей и подростков с РМС и другими мягкотканными саркомами.

3. ОБОСНОВАНИЕ

Эти инструкции по риск-адаптированному лечению мягкотканной саркомы (МгТС) и мягкотканых опухолей у детей, подростков и молодых взрослых основаны:

- При локализованной рабдомиосаркоме (РМС) – на европейском консенсусе между всеми группами по клиническим испытаниям, изучающими РМС в Европе
- При лечении других «РМС-подобных» опухолей (синовиальная саркома, внекостная саркома Юинга/пПНЭО, недифференцированная саркома), опухолей из «не-РМС-подобной» группы и метастатических МгТС – на практике и результатах исследовательской группы CWS²⁴.

3.1. ЦЕЛИ

Повысить качество лечения детей, подростков и молодых взрослых с МгТС и мягкотканными опухолями путем формулировки стандартных рекомендаций по лечению,

включая диагностические процедуры, патоморфологические и биологические исследования, химиотерапию, хирургическое лечение и лучевую терапию, а также по последующему наблюдению (безрецидивная выживаемость и отдаленные последствия).

3.1.1. Обоснование CWS- (и EpSSG-) стратификации для рабдомиосаркомы

Анализ, проведенный группой CWS с использованием предварительных данных CWS/RMS-96 и валидизированных данных испытаний с более долгим последующим наблюдением (немецкие CWS-81, -86 и -91; SIOP MMT-84 и -89; итальянские RMS-79 и RMS-88), позволил идентифицировать следующие значимые прогностические факторы для локализованной РМС:

- Гистология (аРМС или эРМС)
- Послеоперационный статус (согласно системе групп IRS),
- Локализация опухоли,
- Вовлечение лимфоузлов (N0 – отсутствует, N1 – присутствует),
- Размер опухоли (≤ 5 см или > 5 см) и
- Возраст пациента (благоприятный < 10 лет, неблагоприятный ≥ 10 лет).

На основе сочетаний этих факторов было выделено 8 подгрупп пациентов (см. Табл. 3).

Таблица 3. Подгруппы пациентов при рабдомиосаркоме

Подгруппа	Гистология	Группа IRS	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
A	эРМС	I	Любая	N0	≤ 5 см и < 10 лет
B	эРМС	I	Любая	N0	> 5 см или ≥ 10 лет
C	эРМС	II, III	ORB, HN-не РМ, UG-не ВР	N0	Any
D	эРМС	II, III	EXT, HN-РМ, UG-ВР, ОТН	N0	≤ 5 см и < 10 лет
E	эРМС	II, III	EXT, HN-РМ, UG-ВР, ОТН	N0	> 5 см или ≥ 10 лет
F	эРМС	I, II, III	Любая	N1	Любые
G	аРМС	I, II, III	Любая	N0	Любые
H	аРМС	I, II, III	Любая	N1	Любые

Таблица 4. Результаты для каждой подгруппы РМС в различных европейских исследованиях (БСВ- бессобытийная выживаемость)

Подгруппа	CWS/ICG RMS-96		MMT-84 & - 89		CWS-81, -86 & -91		RMS-79 & -88	
	% пациентов	3-летняя БСВ	% пациентов	5-летняя БСВ	% пациентов	5-летняя БСВ	% пациентов	5-летняя БСВ
A	7	93%	6	93%	8	88%	6	94%
B	6	73%	8	69%	27	72%	6	78%
C	18	81%	21	61%			18	72%
D	11	77%	10	61%			9	83%
E	27	59%	29	52%	57	59%	27	55%
F	10	43%	10	55%			8	51%
G	15	64%	12	28%			20	52%
H	6	25%	4	31%	7	36%	6	39%

С учетом этих результатов и их значимости для лечения были идентифицированы 4 группы риска при РМС (Таблица 5).

Таблица 5. Группа риска РМС и прогнозируемая БСВ (бессобытийная выживаемость) согласно анализу CWS/RMS 96

<i>Группа риска</i>	<i>Подгруппа</i>	<i>Оценочный % пациентов</i>	<i>Оценка 3-летней БСВ</i>
<i>Низкий риск</i>	<i>A</i>	<i>6-8%</i>	<i>90%</i>
<i>Стандартный риск</i>	<i>B</i>	<i>25-35%</i>	<i>70-80%</i>
	<i>C</i>		
	<i>D</i>		
	<i>E</i>		
<i>Высокий риск</i>	<i>F</i>	<i>55-60%</i>	<i>50-55%</i>
	<i>G</i>		
	<i>H</i>		
<i>Очень высокий риск</i>	<i>H</i>	<i>4-7%</i>	<i>30-40%</i>

3.2. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ РМС ГРУППЫ НИЗКОГО РИСКА

Это очень ограниченная группа пациентов (около 6–8% всех пациентов с локализованной РМС) с отличной выживаемостью. Большинство включенных туда пациентов – дети с паратестикулярной РМС.

Цель разработки лечения для этой группы пациентов – снизить токсичность, не ухудшая результаты. Химиотерапия VA, использованная в предшествовавших протоколах RMS-88, CWS/RMS-96 и SIOP MMT-95, показала хорошие результаты, с бессобытийной и общей выживаемостью соответственно свыше 80% и 90%¹⁵. При этом результаты ММТ-89, где 12 из 41 пациента со стадией I рецидивировали после только 2 курсов VA, указывают на то, что дальнейшая редукция лечения в этом подмножестве пациентов должна производиться с осторожностью²⁵.

Можно сделать вывод, что VA в течение 22 недель (4 курса VA) представляет собой малотоксичный эффективный режим для этой группы пациентов, и он будет использоваться в данном протоколе.

3.3. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ РМС ГРУППЫ СТАНДАРТНОГО РИСКА

В эту группу включены пациенты с удовлетворительным прогнозом, и цель здесь – редуцировать лечение, не снижая выживаемость.

Результаты исследования CWS-96 указывают в основном на местные рецидивы в группе стандартного риска (15% местных рецидивов, 3% комбинированных, 1% метастатических рецидивов, 81% пациентов без рецидивов) с хорошей бессобытийной выживаемостью, равной 75%, и общей выживаемостью 95%.⁷

Были идентифицированы три подгруппы пациентов стандартного риска со сходными клиническими результатами. Однако характеристики этих подгрупп сильно различаются, и для них не удалось разработать идентичное лечение. Были предложены три терапевтические группы; при этом эталонным режимом остается IVA.

Стандартный риск, подгруппа B

Характеристики этих пациентов аналогичны включенным в группу низкого риска, но размер опухоли или возраст пациента является неблагоприятным. Большинство пациентов из этой подгруппы – дети с паратестикулярной РМС старше 10 лет и/или с большой опухолью (> 5 см).

Европейская и американская практика все чаще указывает на то, что дети более старшего возраста (≥ 10 лет) с характеристиками низкого риска показывают худшие результаты лечения, чем аналогичные пациенты более младшего возраста^{15,25}. В исследованиях IRS

наблюдался повышенный риск нодального рецидива у пациентов группы I с паратестикальными опухолями и в возрасте ≥ 10 лет. В результате коллеги из IRSG вернулись к хирургическому стадированию для более старших пациентов¹⁰.

В европейской практике сообщалось о более низкой частоте вовлечения лимфоузлов. Здесь избегают лапаротомии с исследованием лимфоузлов, но рекомендуется осторожность при редукции лечения для таких пациентов.

Подгруппа В была сформирована, чтобы улучшить лечение этих пациентов и вводить им ограниченные дозы алкилирующих препаратов с целью снизить риск рецидива и при этом избежать существенной токсичности.

Стандартный риск, подгруппа С

Эта группа в основном представлена пациентами с орбитальной РМС или непараменингеальными опухолями головы/шеи (благоприятная локализация). Немецкие, итальянские и североамериканские исследователи считают целесообразным системное облучение таких пациентов. Однако в исследованиях ММТ было показано, что некоторых детей можно успешно лечить только химиотерапией, а в случае рецидива для их спасения применять облучение¹⁹. В более недавнем исследовании IRS-IV пациенты с РМС орбиты из группы IRS I и II получали VA и лучевую терапию с отличными результатами¹⁰. Та же самая стратегия сейчас используется для всех орбитальных РМС в продолжающемся исследовании IRS-V.

Поэтому в данной подгруппе представляется возможным следующее:

- Редуктировать кумулятивную дозу алкилирующих препаратов по сравнению с более ранними европейскими протоколами, используя лучевую терапию, и
- Попытаться проспективно отобрать пациентов с благоприятными характеристиками, у которых можно избежать облучения. Эти пациенты будут отобраны согласно ответу на химиотерапию (полный ответ после 3 первоначальных курсов IVA), а также благоприятному размеру опухоли и возрасту пациентов.

Стандартный риск, подгруппа D

В эту категорию входят пациенты с эмбриональной РМС, N0, благоприятным возрастом и размером опухоли, но неблагоприятной локализацией. В основном это дети младшего возраста с небольшими опухолями (≤ 5 см), возникшими в конечностях, параменингеальной области, мочевом пузыре, простате или других местах.

Анализ пациентов, входящих в категорию высокого риска согласно стратификации CWS/ICG RMS-96 и ММТ-95, показал, что дети с эмбриональной РМС, N0, благоприятным возрастом и благоприятным размером опухоли (см. Табл. 4) имеют прогноз, сравнимый с таковым у пациентов, получавших лечение в рамках группы стандартного риска CWS/ICG RMS. Поэтому такие пациенты были включены в данный протокол в подгруппу D, и им было назначено лечение, запланированное для группы стандартного риска. Эти пациенты будут продолжать получать режим IVA, как в исследовании ММТ-95, но по сравнению с протоколом CWS/ICG MS-96, где использовался режим VAIA, это представляет собой редукцию терапии.

3.4. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ РМС ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

В эту группу входят пациенты с эмбриональными РМС большого размера (> 5 см), неблагоприятной локализации, альвеолярной РМС N0 и эмбриональной N1. В эту категорию входят различные подгруппы, но все их объединяет неудовлетворительный прогноз и необходимость разработки более эффективной стратегии.

Исследовательская группа CWS, Комитет SIOP по злокачественным мезенхимальным опухолям (ММТ) и Комитет AIEOP по мягкотканым саркомам в 1996 г. договорились о рандомизации химиотерапии в идентично определяемой группе высокого риска.

Окончательный анализ, проведенный в 2004 г., не указывает на различия в бессобытийной выживаемости при сравнении VAIA и CEVAIE (трехлетняя бессобытийная выживаемость 59% / 59%, трехлетняя общая выживаемость 78% / 74%, неопубликованные данные группы CWS) или же IVA и CEVAIE (трехлетняя бессобытийная выживаемость 65% / 63%, трехлетняя общая выживаемость 81% / 79%, неопубликованные данные группы MMT). Этот анализ послужил основой европейского согласованного решения с объявлением режима IVA стандартом терапии (так как это лечение оказалось менее токсичным).

Альвеолярные паратестикулярные опухоли

Несмотря на неблагоприятную гистологию, в предшествовавших европейских исследованиях наблюдался хороший результат среди этой очень небольшой группы пациентов. Согласно практике CWS/AIEOP-STSC они составляют 8% всех случаев паратестикулярной РМС, и среди них пятилетняя выживаемость была 93% после терапии IVA ± доксорубицин^{26,27}. Однако произошло четыре рецидива. Оценка данных SIOP привела к сходным результатам.

В соответствии с этими данными пациенты с паратестикулярной альвеолярной РМС будут включены в группу высокого риска и будут получать терапию IVA x 9 (без антрациклинов).

3.5. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ РМС ГРУППЫ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА

Анализ группы высокого риска в CWS/RMS-96 был сделан в попытке лучше охарактеризовать пациентов из этой группы в зависимости от риска рецидива. Наихудший результат был получен среди пациентов с альвеолярной РМС и вовлечением лимфоузлов; ср. пациентов из группы IRS IV.

В исследовании CWS/RMS-96 трехлетняя бессобытийная выживаемость была 28%, а общая – 29%. Результаты исследований SIOP показали лишь частичное улучшение, с пятилетней бессобытийной выживаемостью 39%.

Пока не будут найдены более эффективные режимы лечения, эта группа пациентов должна получать терапию согласно режиму VAIA.

3.6. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНОВИАЛЬНОЙ САРКОМОЙ (СинСар)

Хорошо известна химиочувствительность синовиальной саркомы (СинСар), особенно к ифосфамиду и антрациклинам²⁸. Однако нет хорошо спланированных рандомизированных исследований, где бы анализировалась значимость адъювантной химиотерапии у детей и подростков. В существующих исследованиях, касающихся взрослых пациентов, в основном обобщаются данные по разным подтипам мягкотканых сарком, а ясные и переносимые результаты не получены. Начиная с 1981 года исследовательская группа CWS совместно с итальянской ICG (с 1988 г.) рекомендует для пациентов детского возраста с синовиальной саркомой системную химиотерапию в сочетании с местным лечением. Результаты этих исследований CWS/ICG – единственные литературные данные, где дана информация о задокументированных пациентах с СинСар, получивших лечение согласно единообразной схеме²⁹. Полученные результаты были лучше, чем ранее опубликованные, поэтому терапия будет продолжена 2 циклами VAIA III для пациентов с опухолями из групп IRS I и II (6 курсов) и 3 циклами VAIA III для пациентов с опухолями из группы IRS III и всеми опухолями T2b независимо от группы IRS (9 курсов) в сочетании с местным лечением. В то же время срочно необходимо рандомизированное исследование, где анализировалась бы роль химиотерапии у пациентов с первично-

удаленными опухолями. Этот вопрос должен быть рассмотрен в будущем исследовании, основанном на сотрудничестве CWS-группы GPOH и IAWS.

3.7. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДРУГИМИ «РМС-ПОДОБНЫМИ» ОПУХОЛЯМИ (ВНЕКОСТНАЯ САРКОМА ЮИНГА/пПНЭО, НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ САРКОМА)

Пациенты с локализованными опухолями семейства саркомы Юинга (внекостной опухолью Юинга и периферической примитивной нейроэктодермальной опухолью пПНЭО) и недифференцированной саркомой в исследовании CWS-96 продемонстрировали пятилетнюю бессобытийную выживаемость соответственно 57%, 53% и 55%, а пятилетнюю общую выживаемость – 81%, 69% и 72%. Трехлетняя бессобытийная выживаемость среди пациентов с костными аналогами опухолей семейства саркомы Юинга, получавших лечение согласно исследованию EICESS 92 (European Cooperative Ewing's Sarcoma Study), составила 66%^{30,31}. Так как первичная локализация внекостных опухолей семейства саркомы Юинга сильно отличается от таковой для классических костных опухолей (параменингеальная, абдоминальная, мочеполая), для этих пациентов представляется весьма предпочтительным лечение согласно рекомендациям протокола для мягкотканых сарком, особенно в отношении местного лечения. Циклы VAIA III с увеличенной дозоинтенсивностью ADR в сочетании с методами локального контроля рекомендуются при лечении внекостной СЮ, пПНЭО и недифференцированной саркомы, пока для этой группы опухолей не будут найдены новые, более совершенные виды терапии^{12,32,33}.

3.8. ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ (СТАДИЯ IV)

В немецких кооперативных исследованиях мягкотканых сарком CWS-81, -86, -91 и -96 пациенты с первично-метастатическими опухолями составляют около 20% всех зарегистрированных пациентов с РМС-подобными мягкоткаными саркомами. Пятилетняя выживаемость среди таких пациентов низка, около 20–30%, несмотря на использование интенсивной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или без нее^{11,23,34}. В европейских межгрупповых исследованиях (MMT-89 и MMT-91) с участием исследовательских групп SIOP-MMT, CWS и ICG изучалась эффективность очень интенсивного режима из шести препаратов, куда входит большинство лекарств, считающихся эффективными при МгТС: ифосфамид, эпирубицин, винкристин, карбоплатин, дактиномицин и этопозид (CEVAIE). Они были использованы в концентрациях, близких к максимально переносимым дозам при совместном использовании. В результате у 73% пациентов была достигнута полная ремиссия, причем у 46% из них с использованием только химиотерапии. Доля ответа (полного + частичного) на химиотерапию на 9 и 18 неделе составила соответственно 83% и 92%³⁵. Общая доля полного ответа, достигнутая в этом клиническом испытании, была выше, чем в сообщенных результатах других исследований метастатической рабдомиосаркомы^{36,37}. Среди неблагоприятных эффектов чаще всего встречалась миелосупрессия. Пятилетняя общая и бессобытийная выживаемость для всей группы составили соответственно 24% и 20%. Таким образом, хороший ответ, определенный по уменьшению объема опухоли, не привел к повышению выживаемости.

В недавнем исследовании, проведенном Межгрупповой исследовательской группой по рабдомиосаркоме с участием 128 пациентов, изучались две новые парные комбинации препаратов в терапии фазы II в течение 12 недель (винкристин и мелфалан по сравнению с ифосфамидом и этопозидом), за которыми следовало введение винкрестина, дактиномицина и циклофосфамида (VAC), а также местное лечение (операция, лучевая

терапия); при этом применение комбинации VM или IE продолжалось у пациентов с первоначальным ответом. Безрецидивная и общая выживаемость на сроке 3 года были существенно лучше для режима с IE (безрецидивная выживаемость 33% по сравнению с 19%, $p = 0.043$; общая выживаемость 55% по сравнению с 27%; $p = 0.012$). Как и результаты исследования ММТ-92, эти данные указывают на необходимость интеграции IE в стратегию лечения метастатической рабдомиосаркомы.

В испытаниях ММТ-89 и -91 также оценивались потенциальные преимущества использования высокодозного мелфалана для консолидации первой полной ремиссии у детей с рабдомиосаркомой стадии IV. 52 пациента в состоянии полной ремиссии после 6 курсов химиотерапии получили «мегатерапию»: 42 детей только мелфаланом, 10 мелфаланом в комбинации с этопозидом, карбоплатином/этопозидом или тиотепой/бусульфаном и этопозидом. Результат лечения в этой группе пациентов сравнивался с наблюдавшимся среди 44 пациентов, также достигших полной ремиссии после 6 курсов идентичной химиотерапии (плюс операция или ЛТ), но затем продолжавших лечение с получением в общей сложности до 12 курсов обычной химиотерапии (четыре цикла). Клинические характеристики, исходное состояние в начале лечения, полученная химиотерапия до достижения полной ремиссии и ответ на химиотерапию в этих группах были сравнимыми. Трехлетняя бессобытийная и общая выживаемости составили соответственно 29.7% и 40% среди пациентов, получавших высокодозный мелфалан или другие комбинированные высокодозные режимы, а для получавших стандартную химиотерапию она была соответственно 19.2% и 27.7%. Разница не была статистически значимой ($p = 0.3$ и $p = 0.2$ для бессобытийной и общей выживаемости). Однако у получавших «мегатерапию» наблюдалось существенное удлинение промежутка времени между окончанием высокодозной химиотерапии (или 4 цикла химиотерапии) до момента рецидива.

На основании этих данных в немецком исследовании CWS-96 для мягкотканых сарком стадии IV был рекомендован режим CEVAIE как наилучшая доступная комбинация лекарств для пациентов с метастатической опухолью. Первичной целью исследования было сравнить эффективность двойной высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с пероральной поддерживающей терапией в качестве консолидационной терапии у пациентов с первично-метастатическими РМС-подобными МгТС. Режим ВДХТ состоял из тандемного цикла тиотепы (600 мг/м^2) плюс циклофосфамид (4500 мг/м^2) и мелфалана (120 мг/м^2) плюс этопозид (1800 мг/м^2). Поддерживающая терапия О-ТИЕ состояла из трофосфамида (10 дней, $150 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$) плюс этопозид (10 дней, $50 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$) и трофосфамида (10 дней, $150 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$) плюс идарубицин ($4 \times 5 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$). Основной причиной неудач лечения были рецидивы в одном из ранее известных участков опухоли. Хотя пациентов относили к тому или иному рукаву лечения не на основе рандомизации, а по решению врачей, существенных различий в характеристиках пациентов и опухолей в рукавах О-ТИЕ и ВДХТ не наблюдалось. Однако было различие в результатах: к моменту анализа были живы 26 из 51 пациентов О-ТИЕ и лишь 11 из 45 пациентов из рукава ВДХТ. Преимущества О-ТИЕ были также показаны для 74 пациентов с метастатической РМС (пятилетняя общая выживаемость для О-ТИЕ составила $52 \pm 16\%$, но только $15 \pm 12\%$ для ВДХТ). При этом пятилетняя общая выживаемость также была выше в рукаве О-ТИЕ среди пациентов с метастатическими МгТС без поражения костей/костного мозга ($73 \pm 16\%$ для О-ТИЕ, $40 \pm 20\%$ для ВДХТ), но при сравнении пациентов с поражением костей/костного мозга (К/КМ) различий в выживаемости не было²⁴.

Прогностически значимые факторы у 201 пациента с первично-метастатическими опухолями, получивших лечение с исследованиях CWS с 1981 по 1996 г., были следующие: возраст (≥ 10 лет, $P < 0.03$) и метастазы в К/КМ ($p < 0.014$). У пациентов с опухолью стадии IV, в возрасте ≥ 10 лет и с метастазами в К/КМ доля пятилетней выживаемости была удручающе низкой: $6 \pm 4\%$. В то же время результаты у пациентов с метастазами в возрасте < 10 лет без метастазов в К/КМ были существенно лучше: процент

излечиваемости составлял $41 \pm 7\%$. Гистология, число пораженных метастазами органов (один или несколько) и консолидация посредством ВДХТ не влияли на прогноз.

Многopараметрический анализ данных по 269 пациентам с метастатической РМС, зарегистрированных в базе данных EBMT или в германо-австро-швейцарском детском регистре трансплантации стволовых клеток и получавших ВДХТ, выявил аналогичные прогностические факторы: важнейшими прогностическими признаками плохого результата лечения были возраст (≥ 10 лет, $p < 0.0001$) и поражение К/КМ ($p < 0.019$). Трехлетняя бессобытийная выживаемость среди 78 пациентов с РМС или внекостной СЮ/пПНЭО и метастазами в К/КМ, зарегистрированных в немецких исследованиях от CWS-81 до CWS-91 и/или в регистре EBMT, была равна 9%. Доля выживаемости среди пациентов, получавших ВДХТ, по сравнению с пациентами без ВДХТ составила 16% по сравнению с 6%, $p < 0.01$. Эти данные указывают, что с учетом факторов, говорящих о плохом прогнозе, высокодозную химиотерапию (ВДХТ) нельзя считать общепринятым методом терапии для пациентов с РМС стадии IV, приводящим к улучшению прогноза. Следовательно, такая высокодозная химиотерапия должна использоваться только в проспективных контролируемых клинических испытаниях.

На основании вышеупомянутых данных стандартные рекомендации по поводу терапии пациентов с метастатическими МгТС будут следующими: CEVAIE в качестве терапии индукции и поддерживающая терапия О-ТГ/Е в качестве консолидации для пациентов в возрасте < 10 лет без метастазов в К/КМ. Пациенты старше 10 лет и/или имеющие метастазы в К/КМ, достигшие полной или очень хорошей частичной ремиссии после химиотерапии в режиме CEVAIE могут быть включены в проходящие в настоящее время клинические испытания, где исследуется роль ауто- или аллоиммунотерапии в качестве консолидационной терапии у пациентов с саркомой очень высокого риска³⁸ (для получения информации свяжитесь с исследовательским центром CWS или см. домашнюю страницу CWS, раздел 1.8).

4. СТРАТИФИКАЦИЯ

4.1. ГРУППЫ РИСКА

Основным фактором для риск-стратификации мягкотканых опухолей является гистологически подтвержденный диагноз. Исследовательская группа CWS использовала стратификацию в зависимости от чувствительности опухолей к химиотерапии и классифицировала опухоли на «РМС-подобную» и «не-РМС-подобную» группы.

Таблица 6. Классификация CWS для мягкотканых опухолей

РМС и другие «РМС-подобные» опухоли	
<i>Благоприятная гистология:</i>	
RME, эРМС	Эмбриональная рабдомиосаркома
<i>Неблагоприятная гистология:</i>	
RMA, аРМС	Альвеолярная рабдомиосаркома
EES, ВСЮ	Внекостная саркома Юинга
pPNET, пПНЭО	Периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль
SySa, СинСар	Синовиальная саркома
UDS	Недифференцированная саркома
«Не-РМС-подобные» опухоли:	
AFH, АФГ	Ангиоматозная фиброзная гистiocитoма
ASPS, АМгТС	Альвеолярная мягкотканная саркома
CCS, СКК	Светлоклеточная саркома
CHORD	Хордома
DFSP, ВДФС	Выбухающая дерматофибросаркома (см. ниже)

DSRCT, ДМКО	Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль
ECS, ВХС	Внекостная хондросаркома, включая мезенхимальную хондросаркому (MesCS) и миксоидную хондросаркому (MuxCS)
ES, ЭС	Эпителиоидная саркома
ESL, ЭСП	Эмбриональная саркома печени (необходимо лечить как RME, за инструкциями обращаться в исследовательский центр)
ESS, ЭСС	Эндометриальная стромальная саркома
cFS, вФС	Врожденная (инфантильная) фибросаркома (см. раздел 9.5)
FBM	Мио-/фиброматозы (см. главу ниже)
FS, ФС	(не инфантильная) Фибросаркома
GCT, ГКО	Гигантоклеточная опухоль, внекостная
IMFT/IMFS, ВМФО/ВМФС	Воспалительная миофибробластическая опухоль или воспалительная миофибробластическая саркома
GIST, ГИСО	Гастроинтестинальные стромальные опухоли (см. ниже)
JNF, ЮАН	Ювенильная ангиофиброма носоглотки (см. тж. фиброматозы 12)
LGFMS	Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности
LMS, ЛМС	Лейомиосаркома
LPS, ЛПС	Липосаркома
MFH, ЗФГ	Злокачественная фиброзная гистиоцитома
MFS, МФС	Миофибробластическая саркома
MMM, ЗММ	Злокачественная мезенхимом
MPNST, ЗООНП	Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов, также нейрофибросаркома (NS) или злокачественная шваннома
MRT, ЗРО	Злокачественная рабдоидная опухоль
MYX, МИКС	Миксофибросаркома
PEC, ПЕК	ПЕКома
PFT, ПФО	Плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль
PPB, ППБ	Плевропульмональная бластома (см. ниже)
RAT	Меланотическая нейроэктодермальная опухоль детского возраста (опухоль retinal anlage)
VS (HE, HP, AS)	Сосудистая саркома, такая как гемангиоэндотелиома (HE), гемангиоперицитома (HP), ангиосаркома (AS)
Гистотипы, описанные в отдельных главах или включенные в специальные проекты:	
DFSP, ВДФС	Выбухающая дерматофибросаркома (см. главу 14)
FBM	Мио-/фиброматозы (см. главу 12)
GIST, ГИСО	Гастроинтестинальные стромальные опухоли (см. главу 14)
PPB, ППБ	Плевропульмональная бластома (см. главу 13)

По поводу пациентов с *саркомой nos* (без дополнительной характеристики) см. раздел 15.3.6.

Рабдомиосаркома

Оценка новых факторов риска для мягкотканых сарком привело к следующей уточненной риск-стратификации. Пациентов с рабдомиосаркомой стратифицировали на 8 подгрупп (А–Н), которые впоследствии были объединены в 4 группы риска: низкого, стандартного, высокого и очень высокого риска, согласно Табл. 9.

Группы риска зависят от прогностических факторов, указанных ниже. Пациенты с метастатическими поражениями (M1 по классификации TMN) будут классифицироваться как пациенты со стадией IV независимо от других факторов риска (см. главу 10).

Таблица 7. Прогностические факторы при рабдомиосаркоме (RMS)

Прогностические факторы при РМС		
Гистология	Благоприятная	Все эмбриональные, веретенноклеточные, ботриоидные РМС
	Неблагоприятная	Все альвеолярные опухоли, включая солидно-альвеолярный вариант
Послеоперационная стадия (группа IRS)	IRS группа I	Первичное полное удаление (R0): эквивалентно SIOP pT1
	IRS группа II	Микроскопическая остаточная опухоль (R1) или первичное полное удаление, но вовлечение лимфоузлов (N1)
	IRS группа III	Макроскопическая остаточная опухоль (R2)
Локализация	Благоприятная	Орбитальная (ORB), мочеполая – не мочевого пузыря или простаты, то есть паратестикулярная или влагалище/матка (UG-non BP), не-параменингеальные опухоли головы и шеи (HN-nonPM)
	Неблагоприятная	Орбитальная с эрозией кости, параменингеальные опухоли (HN-PM), опухоли конечностей (EXT), мочеполая опухоли мочевого пузыря/простаты (UG-BP) или опухоли в других местах, не упомянутых выше (OTH)
Л/у стадия (TNM)	Благоприятная	N0 = нет клинических или патоморфологических признаков вовлечения лимфоузлов
	Неблагоприятная	N1 = клинические или патоморфологические признаки вовлечения лимфоузлов
Размер и возраст	Благоприятная	Размер опухоли (в максимальном измерении) ≤ 5 см <u>и</u> возраст <10 лет
	Неблагоприятная	Все прочие (то есть размер опухоли > 5 см <u>и/или</u> возраст ≥ 10 лет)

Замечание: Пациенты со *злокачественным выпотом* (например, опухолевыми клетками в перитонеальной или плевральной жидкости) или опухолевыми клетками в спинномозговой жидкости должны получать лечение согласно рекомендациям для метастатических МгТС (глава 10).

Таблица 8. Риск-стратификация для рабдомиосаркомы (РМС)

Риск-стратификация для опухолей РМС						
Группа риска	Подгруппы	Гистология	Послеоперац. стадия (группа IRS)	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Низкий	<i>A</i>	Благоприятная	I	Любая	N0	Благоприятные
Стандартный	<i>B</i>	Благоприятная	I	Любая	N0	Неблагоприятн.
	<i>C</i>	Благоприятная	II,III	Благоприятная	N0	Любые
	<i>D</i>	Благоприятная	II,III	Неблагоприятн.	N0	Благоприятные
Высокий	<i>E</i>	Благоприятная	II, III	Неблагоприятн.	N0	Неблагоприятн.
	<i>F</i>	Благоприятная	II,III	Любая	N1	Любые
	<i>G</i>	Неблагоприятн.	I, II, III	Любая	N0	Любые
Очень высокий	<i>H</i>	Неблагоприятн.	II,III	Любая	N1	Любые

Далее приведена краткая общая информация по стратификации и терапии рабдомиосаркомы. По поводу деталей лечения РМС см. главу 7.

1) РМС, группа низкого риска

Группа риска	Подгруппа	Гистология	Группа IRS	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Низкий	<i>A</i>	Благоприятная	I	Любая	N0	Favourable

Стратификация: Благоприятная гистология (не альвеолярная), группа IRS I, любая локализация, N0, M0, благоприятный возраст (< 10 лет) и благоприятный размер опухоли (≤ 5 см) – **ПОДГРУППА А**.

Операция: После первоначального полного удаления дальнейшие операции не проводятся.

Химиотерапия: Винкристин + актиномицин D (VA), 4 курса (22 недели).

Лучевая терапия: Не показана этим пациентам.

2) РМС, группа стандартного риска

Группа риска	Подгруппы	Гистология	Группа IRS	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Стандартный	B	Благоприятная	I	Любая	N0	Неблагоприятн.
	C	Благоприятная	II,III	Благоприятная	N0	Любые
	D	Благоприятная	II,III	Неблагоприятн.	N0	Благоприятные

Стратификация: В эту группу риска входят три различные подгруппы пациентов. У всех пациентов должна быть благоприятная гистология и отсутствие признаков вовлечения лимфоузлов или метастатической опухоли.

ПОДГРУППА B: IRS группа I, любая локализация, неблагоприятные размер опухоли (> 5 см) и/или возраст пациента (≥ 10 лет).

ПОДГРУППА C: IRS II или III, благоприятная локализация, любой размер опухоли, любой возраст.

ПОДГРУППА D: группа IRS II или III, неблагоприятная локализация, но благоприятные размер (≤ 5 см) и возраст (< 10 лет).

Операция: В группах IRS I и II после первоначального удаления дальнейшие операции не проводятся (но у пациентов из группы II следует рассмотреть возможность первичного повторного удаления [ge-excision]). У пациентов из IRS группы III следует рассмотреть возможность отложенной операции после первоначальной химиотерапии.

Химиотерапия: Ифосфамид + винкристин + актиномицин D (IVA), 9 курсов (25 недель). Однако введение ифосфамида в ПОДГРУППЕ B после начальных 4 курсов не производится. То же самое относится к ПОДГРУППЕ C после 5 курсов, если используется ЛТ.

Лучевая терапия: Облучение не используют, когда опухоль полностью удалена (R0) при постановке диагноза (ПОДГРУППА B), а также у пациентов из ПОДГРУППЫ C со вторичным полным (R0) удалением и благоприятными размером и возрастом. Все прочие пациенты должны получать лучевую терапию согласно рекомендациям по ЛТ; в зависимости от состояния краев при удалении и ответа доза варьируется от 36 до 50.4 Гр. Исключения могут быть сделаны для пациентов самого младшего возраста (< 3 лет) или для пациентов с опухолями в особенно чувствительных областях.

3) РМС, группа высокого риска

Группа риска	Подгруппа	Гистология	Группа IRS	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Высокий	E	Благоприятная	II,III	Неблагоприятн.	N0	Неблагоприятн.
	F	Благоприятная	II,III	Любая	N1	Любые
	G	Неблагоприятн.	I, II, III	Любая	N0	Любые

Стратификация: **ПОДГРУППА E:** Пациенты из группы IRS II или III с благоприятной гистологией, но неблагоприятной локализацией, неблагоприятным размером и/или возрастом.

ПОДГРУППА F: Пациенты из группы IRS II или III с благоприятной гистологией, любой локализацией, любым размером опухоли и любым возрастом пациента, но с поражением лимфоузлов.

ПОДГРУППА G: Все пациенты с неблагоприятной гистологией, кроме альвеолярной с N1.

- Операция:** После первоначального удаления в группах IRS I и II дальнейшие операции не проводятся (но у пациентов из группы II следует рассмотреть возможность первичного повторного удаления [re-excision]). У пациентов из IRS группы III следует рассмотреть возможность отложенной операции после первоначальной химиотерапии или лучевой терапии.
- Химиотерапия:** Химиотерапия ифосфамидом, винкристином и актиномицином D (IVA), 9 курсов.
- Лучевая терапия:** Все пациенты должны получать лучевую терапию согласно рекомендациям по ЛТ; в зависимости от гистологии, состояния краев при удалении и ответа доза варьируется от 36 до 50.4 Гр.

4) РМС, группа очень высокого риска

Группа риска	Подгруппа	Гистология	Группа IRS	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Очень высокий	H	Неблагоприятн.	II, III	Любая	N1	Любые

- Стратификация:** Неблагоприятная гистология (альвеолярная РМС) и поражение лимфоузлов (N1), но отсутствие метастазов (M0), вне зависимости от других факторов риска (**ПОДГРУППА H**).
- Операция:** После первоначального удаления в группах IRS I и II дальнейшие операции не проводятся (но у пациентов из группы II следует рассмотреть возможность первичного повторного удаления [re-excision]). У пациентов из IRS группы III следует рассмотреть возможность отложенной операции после первоначальной химиотерапии.
- Химиотерапия:** Режим VAIA III как продолжение протокола CWS-2002-P. Первые два цикла включают в себя курс IVAd, чередующийся в каждом цикле с IVA и IVAd. Последний цикл содержит 3 курса IVA (всего 25 недель).
- Лучевая терапия:** Пациенты получают лучевую терапию согласно рекомендациям по ЛТ; в зависимости от состояния краев при удалении и ответа доза варьируется от 41.4 до 50.4 Гр.

4.1.1. «РМС-подобные» опухоли: СинСар, внекостная СЮ/пПНЭО, недифференцированная саркома

- Стратификация:** Синовиальная саркома, внекостная саркома Юинга, периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоли и недифференцированная саркома (бывшая «РМС-подобная» группа CWS) считаются опухолями с неблагоприятной гистологией. Для стратификации важна группа IRS.
- Операция:** После первоначального удаления в группах IRS I и II дальнейшие операции не проводятся (но у пациентов из группы II следует рассмотреть возможность первичного повторного удаления [re-excision]). У пациентов из IRS группы III следует рассмотреть возможность отложенной операции после первоначальной химиотерапии.
- Химиотерапия:** Режим VAIA III: Первые два цикла включают в себя курс IVAd, чередующийся в каждом цикле с IVA и IVAd. Последний цикл

содержит 3 курса IVA (всего 25 недель). Пациенты с синовиальной саркомой из группы IRS I или II (кроме T2b) должны получать только 6 курсов (2 цикла).

Лучевая терапия: Пациенты из группы IRS I не получают облучения. Пациенты из группы IRS II или III получают лучевую терапию согласно рекомендациям по ЛТ. Доза составляет 50.4 Гр при обычном (конвенциональном) фракционировании или 44.8 Гр при гиперфракционированном ускоренном облучении.

4.1.2. «Не-РМС-подобные» опухоли

Стратификация: Отнесение к группе низкого, стандартного или высокого риска зависит от гистологии, размера опухоли, группы IRS и вовлечения лимфоузлов. Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль и злокачественная рабдоидная опухоль считаются опухолями высокого риска.

Операция: После первоначального удаления в группах IRS I и II дальнейшие операции не проводятся (но у пациентов из группы II следует рассмотреть возможность первичного повторного удаления). У пациентов из IRS группы III следует рассмотреть возможность отложенной и более агрессивной операции после первоначальной химиотерапии.

Химиотерапия: Пациенты низкого и стандартного риска не получают химиотерапию (но могут быть исключения). Пациенты из группы высокого риска должны получать химиотерапию (режим VAIA III). Первые два цикла включают в себя курс IVAd, чередующийся в каждом цикле с IVA и IVAd. Последний цикл содержит 3 курса IVA (всего 25 недель).

Лучевая терапия: Пациенты из группы низкого риска не получают облучения. Пациенты из группы стандартного или высокого риска получают лучевую терапию согласно рекомендациям по ЛТ. Доза составляет 50.4 Гр при обычном (конвенциональном) фракционировании или 44.8 Гр при гиперфракционированном ускоренном облучении.

4.1.3. Метастатические мягкотканые опухоли (стадия IV)

Пациенты получают терапию CEVAIE плюс O-TIE. См. главу 10.

Стратификация: Любая первично-метастатическая мягкотканная опухоль (M1) вне зависимости от всех прочих факторов риска.

Операция: Хирургические меры должны соответствовать инструкциям для локализованных мягкотканых опухолей. Первичное хирургическое удаление метастазов не всегда необходимо, кроме жизнеугрожающих ситуаций, но сомнительные очаги следует проанализировать посредством биопсии. Хирургические вмешательства по поводу первичной опухоли и метастатических очагов могут быть необходимыми после первоначальной системной терапии в зависимости от ответа или клинической ситуации.

Химиотерапия: Один цикл состоит из 1 курса I³VA, за которым следуют CEV и I³VE. Пациент получает 3 цикла (9 курсов) в течение 25 недель. За этим следует пероральная поддерживающая терапия трофосфамидом и идарубицином, чередующаяся с трофосфамидом и этопозидом (общая продолжительность терапии 51 неделя). Для пациентов >10

лет и/или метастазами в К/КМ следует рассмотреть экспериментальные варианты терапии.

Лучевая терапия: Пациенты получают лучевую терапию согласно рекомендациям по ЛТ; в зависимости от гистологии, состояния краев при удалении и ответа доза варьируется от 41.4 до 50.4 Гр.

5. КРИТЕРИИ ОТБОРА

Пациенты, удовлетворяющие следующим критериям, могут быть включены в число пациентов, получающих лечение согласно данным инструкциям:

- Патоморфологически доказанный диагноз мягкотканной опухоли.
- Наличие диагностического материала для патоморфологической экспертизы.
- Возраст менее 21 года (до 20 лет 364 дней)*.

* Исключение: при рабдомиосаркоме могут быть включены также пациенты старше 21 года.

Предполагается, что центры детской онкологии в Германии, Австрии, Швеции и Швейцарии будут регистрировать всех пациентов с рабдомиосаркомой и другими мягкотканым опухолями в регистре CWS-SoTiSaR в исследовательском центре CWS в Штутгарте или соответствующих уполномоченных национальных центрах.

5.1. СХЕМА ОТНЕСЕНИЯ К ГРУППЕ, ПОЛУЧАЮЩЕЙ ТО ИЛИ ИНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Диагноз мягкотканной опухоли:
<ul style="list-style-type: none">• Патоморфологически доказанный диагноз РМС или другой МгТС• Наличие гистологического материала для централизованной экспертизы• Возраст < 21 лет (до 20 лет 364 дней)* <p>*Исключение: в случае рабдомиосаркомы могут быть также включены пациенты старше 21 года.</p>

ДА

Есть ли признаки отдаленных метастазов?

ДА: См. главу 10 по поводу пациентов стадии IV. Рассмотрите возможность включения в **экспериментальные клинические испытания и сопутствующие исследования** (см. раздел 1.8).

НЕТ

Рабдомиосаркома (эРМС или аРМС)?

НЕТ

- **СинСар, внекостная СЮ, пПНЭО, недифференцированная саркома? VAIA III, см. главу 8.**
- **«не-РМС-подобная» опухоль?**
См. главу 1 и обратитесь в

исследовательский центр CWS.
По поводу врожденной фибросаркомы
см. раздел 9.5.

- **ГИСО/ВДФС или ППБ?**
См. главы 13 и 14 и обратитесь в
исследовательский центр CWS.
- **Мио-/фиброматоз?**
См. главу 12 и обратитесь в
исследовательский центр CWS.

ДА

Группа низкого риска	Группа стандартного риска	Группа высокого риска	Группа очень высокого риска (согласно CWS)
Подгруппа А: 4 VA Местное лечение: Только операция.	Подгруппа В: 4 IVA + 5 VA 2 Подгруппа С: 5 IVA + 4 VA 2 Подгруппа D: 9 IVA Местное лечение: Операция ± ЛТ. Обратите внимание на тайминг!	Подгруппы Е, F, G: Участие в рандомизированном исследовании? Если ДА → рандомизированное исследование (в стадии подготовки) Если НЕТ → 9 IVA Местное лечение: Операция ± ЛТ. Обратите внимание на тайминг!	Подгруппа Н: VAIA III (IVAd, чередую с IVA, – 6 курсов, затем 3 курса IVA courses) Местное лечение: Операция ± ЛТ. Обратите внимание на тайминг!

6. ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И ПОСЛЕДУЮЩЕМ НАБЛЮДЕНИИ

Рекомендуется проводить исследования, предшествующие лечению и важные для стадирования и стратификации, не более чем за 4 недели до начала химиотерапии. В приложении приведен перечень исследований для начальной оценки. Окончательный диагноз должен быть установлен патоморфологически и подтвержден экспертом-патоморфологом (см. главы 1 и 15).

При первоначальной диагностике необходимо учитывать следующие факторы, необходимые для риск-стратификации мягкотканых опухолей:

- Возраст пациента (< 10 лет или ≥ 10 лет),
- Размер опухоли (≤ 5 или > 5 см),
- Точное местоположение опухоли (локализация),
- Инвазивность опухоли (Т-статус),
- Гистологию (гистологический подтип и степень злокачественности),
- Молекулярную классификацию,
- Послеоперационную стадию (группы IRS I-III),
- Состояние лимфатических узлов (N-статус),
- Метастазы (M-статус).

6.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Полное физикальное обследование, включая вес тела, рост, площадь поверхности тела, кровяное давление и пульс, местоположение (определения местоположений см. в разделе 24.3) и степень клинических проявлений опухоли (отек, спаянность с тканями), функциональные нарушения.

Вовлечение регионарных лимфоузлов должно оцениваться клинико-радиологически, и результаты оценки должны во всех случаях регистрироваться. *При подозрении на поражение лимфоузлов требуется их биопсия.*

6.2. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для лабораторных исследований перед началом лечения рекомендуются следующие параметры. Этот список может быть расширен в зависимости от местоположения опухоли и клинических симптомов:

- Общий анализ крови, включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты,
- Анализ газов крови, включая HCO_3 или общий CO_2 ,
- Электролиты (Na, K, Ca, Cl, Mg, PO_4),
- ЛДГ,
- Печеночные ферменты, включая АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин и щелочную фосфатазу, а также альбумин и общий белок,
- Креатинин (а также по возможности формальное измерение СКФ), мочевины, мочевая кислота,
- Ферритин,
- Эндокринологические исследования (список может быть расширен по показаниям),
- Иммуноглобулины и подклассы Ig,
- Коагулограмма с белками С и S, резистентность к активированному протеину С,
- Группа крови,
- Серологические исследования на вирусы,
- Анализ мочи: Na, Ca, глюкоза, PO_4 , креатинин, pH, общий белок; суточная моча: расчетная СКФ, суточные потери Ca, PO_4 и глюкозы, макс. реабсорбция PO_4 /СКФ.

Важно проводить периодический мониторинг нефротоксичности ифосфамида (см. раздел 24.10). В него должны входить:

Анализ крови на Na, K, Ca, Mg, PO_4 , Cl, общий CO_2/HCO_3 и ЩФ, анализ утренней мочи на PO_4 , креатинин и осмолярность, СКФ, почечный канальцевый фосфорный порог ($\text{Tm}_p/\text{СКФ}$).

6.3. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

Предоперационная визуализация очень важна для оценки размера, объема и точной распространенности опухоли; ее связи с кровеносными сосудами (включая сосуды, питающие опухоль), нервами, близлежащими структурами и органами; изменений в костной системе и васкуляризации (визуализация с контрастированием). Визуализация местоположения первичной опухоли должна включать в себя исследование регионарных лимфатических узлов. Важно, чтобы радиологическая оценка первичной опухоли и регионарных лимфоузлов предшествовала биопсии (поскольку биопсия может существенно изменить первоначальный размер опухоли или регионарного узла).

Инструкции по визуализации посредством МРТ

Первое локорегионарное исследование должно производиться с использованием МРТ. Обнаружение мягкотканых опухолей и оценка их распространенности зависит от высокого контрастного разрешения, высокого физического разрешения и адекватной

визуализации близлежащих структур. Так как сейчас МРТ проводится во многих учреждениях, определены следующие минимальные требования.

Для детальной оценки мягкотканых опухолей необходимо *подавление сигнала от жировой ткани*. Следует обратить особое внимание на окружающие структуры, включая костно-мышечную систему, кровеносные сосуды, нервы и лимфатические узлы. Для визуализации этих структур могут понадобиться дополнительные последовательности – например, МР-ангиография для сосудистых структур или взвешенные по протонной плотности изображения высокого разрешения для выявления нервов. Дополнительное введение контраста, предпочтительно с *динамическим последовательным сканированием* до, во время и после болюсного введения предоставляет ценную дополнительную информацию за счет использования последовательного вычитания и кривых «время/интенсивность». Можно в подробностях выявить некроз опухоли (важно для планирования биопсии) и лучше отделить отек от опухолевой массы. Для получения изображений высокого разрешения необходимо, чтобы катушки находились как можно ближе к исследуемой области. Разрешение должно быть таким, чтобы размер пикселя в каждом направлении был менее 1 мм, а толщина среза менее 4 мм.

Рекомендуемые МРТ-последовательности:

До контрастирования:	T2-взвешенные последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани (оно обязательно) по крайней мере в двух плоскостях срезов, включая аксиальную. T2-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жировой ткани (то есть STIR) предоставят необходимую информацию о лимфоузлах. Предпочтительны последовательности «инверсия-восстановление», так как они не подвержены негетерогенности или артефактам.
После контрастирования:	Рекомендуется динамическое сканирование. После контраста – T1-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жировой ткани (обязательно).

Таблица 9. МРТ-визуализация при некоторых локализациях

Локализация	Ориентация	Ширина среза (мм)	Последовательности	
			До контраста	После контраста
Орбита	Корональная (и аксиальная)	2-4	STIR or T2 fat sat	T1 fat sat
Голова и шея	Аксиальная (и корональная)	3-4	STIR (T2 fat sat)	T1 fat sat
Брюшная полость/таз	Аксиальная (и корональная)	4-5	STIR (T2 fat sat)	T1 fat sat
Конечности	Аксиальная (и корональная или сагиттальная)	2-4	STIR (T2 fat sat)	T1 fat sat
Параспинальная опухоль	МРТ позвоночника с КУ при первоначальной диагностике			

Измерение объема опухоли

Изменения объема опухоли – важный критерий для оценки ответа на терапию в ходе лечения. Поэтому измерение опухоли и расчет объема необходимо производить как в ходе диагностики, так и в моменты времени, выбранные для оценки ответа (см. раздел 6.5.3). Следует зафиксировать размеры опухоли в трех измерениях, выбирая по возможности три максимальных диаметра.

Расчет объема опухоли (V) для опухолей эллипсоидной или округлой формы

a = длина (в см)

b = ширина (в см)

c = толщина (в см)

$$V = \pi / 6 \times a \times b \times c = 0.52 \times a \times b \times c \text{ в см}^3$$

В случае **опухолей сложной формы** необходимо непосредственное измерение объема. Для правильного расчета объема площади поперечных сечений умножаются на толщину среза и складываются (с учетом зазоров между сечениями).

Когда МРТ проводится под анестезией, родителей необходимо информировать о возможности провести одновременно провести МРТ-контролируемую трукат (tru-cut)-биопсию (с использованием иглы калибра 14 или 16).

6.4. СТАДИРОВАНИЕ

После подтверждения наличия злокачественной опухоли рекомендуются следующие исследования в ходе стадирования (см. перечень в приложении):

Таблица 10. Обязательные исследования при стадировании

ИССЛЕДОВАНИЕ	Примечание
Рентгенография грудной клетки	В одной плоскости.
КТ грудной клетки	Рекомендуется низкодозное сканирование по педиатрическому протоколу, быстрая (спиральная) КТ для оценки легочных метастазов. По возможности следует использовать ширину реконструкционного среза 4 мм при задержке дыхания – см. инструкции ниже.
Краниальное или краниоспинальное МРТ-исследование	До и после контрастирования для обнаружения метастазов в головном мозге или интраспинального роста опухоли (параспинальные опухоли), а также поражения мозговых оболочек.
УЗИ или МРТ брюшной полости	Только УЗИ достаточно, если интересующие исследователя лимфатические узлы полностью видны. Области лимфоузлов, не видимые на УЗИ, необходимо зафиксировать, и исследование нужно повторить или же провести МРТ.
Сцинтиграфия костей	Обязательно для всех пациентов с целью обнаружения метастазов в кости.
Биопсия и/или пункция костного мозга (из 2 разных точек) и образец крови с ЭДТА	Костномозговые метастазы (см. дальнейшие указания в разделе 15.4)
У мальчиков пост-пубертатного возраста следует рассмотреть возможность консервации спермы до начала химиотерапии.	

Таблица 11. Рекомендуемая оценка функции органов до начала терапии

Исследование глазного дна	
ЭКГ	Важно перед курсом ХТ с антрациклинами.
ЭхоКГ	Важно перед курсом ХТ с антрациклинами.

Аудиометрия у детей	Важно перед курсом ХТ с карбоплатином.
ЭЭГ	До начала терапии
Мониторинг токсичности IFO	Важно для пациентов, получающих IFO

Дополнительные возможные исследования при стадировании:

- Исследование ликвора (цитоспин, подсчет клеток) при опухолях, топографически близко расположенных к ликворным путям и, возможно, связанных с ними (опухоли головы, шеи и паравертебральных областей).
- Измерение функции легких.

В особых случаях могут быть полезными дополнительные визуализирующие исследования.

- *КТ* – Иногда полезна для оценки небольшой деструкции костей, например, в грудной клетке или при опухолях головы и шеи с возможной инвазией в основание черепа.
- *КТ/ПЭТ* – Компьютерная томография с позитронно-эмиссионной томографией с использованием радиоактивно меченной глюкозы пока не является стандартным методом обследования. В случаях, когда рассматривается возможность применения таких исследований, в настоящее время необходима корреляция со стандартными методами и/или гистологией, хотя опыт их использования при некоторых опухолях взрослого возраста является многообещающим^{39,40}.
- *МРТ всего тела* – Так как опыт таких исследований ограничен, особенно при злокачественных мягкотканых опухолях детского возраста, здесь устанавливаются такие же ограничения, как и для ПЭТ.
- *МР-ангиография* – Протонно-взвешенное исследование высокого разрешения, срезы 2-3 мм.

6.4.1. Оценка поражения легких

КТ грудной клетки в ходе диагностики обязательна для всех пациентов. При измерении легочных очагов в ходе диагностики и последующего наблюдения нужно использовать одни и те же параметры легочного окна. Результаты визуализации должны оцениваться экспертом-радиологом и обсуждаться с лечащим онкологом, так как легочное распространение опухоли играет критически важную роль в стадировании. Обычно при диагностике метастатических очагов поражения используется несколько критериев: число, размеры, морфология (отсутствие кальцинатов, округлая форма, четкие границы) и локализация. Но ни один из критериев не является 100% специфичным.

- Аналогично современным рекомендациям для других солидных опухолей (например, саркомы Юинга), признаком легочного метастазирования является присутствие одного или более легочных/плевральных очагов размером 10 мм, не менее двух очагов 5-10 мм или не менее пяти четко видимых очагов менее 5 мм (если нет другого явного медицинского объяснения наличия этих очагов).
- Более мелкие изолированные очаги (не более четырех мелких очагов < 5 мм) считаются сомнительным признаком метастазирования, кроме случаев, когда радиолог в достаточной мере уверен в их метастатической природе. В таких случаях можно провести биопсию, но в общем случае она не рекомендуется. Фактически такие очаги могут считаться «явными микрометастазами», которые стало можно увидеть благодаря совершенствованию визуализационных методов.
- У детей младше 10 лет следует обратить особое внимание на «атипичные легочные метастазы», так как подобные очаги поражения могут быть вызваны инфекцией.

Может быть полезным исследование в динамике спустя небольшой промежуток времени.

Так как микрометастазы, по-видимому, присутствуют во всех случаях локализованной мягкотканной саркомы, пациенты с признаками микрометастазов получают лечение согласно инструкциям для локализованных МгТС. Пациенты с явными признаками легочных метастазов должны получать лечение согласно инструкциям для метастатических МгТС.

6.4.2. Оценка состояния лимфатических узлов

Определение опухолевого поражения лимфатических узлов очень важно при стадировании, однако точная оценка патологического распространения опухоли в лимфоузлы может быть проблематичной. Для оценки пальпируемых лимфоузлов следует использовать сочетание пальпации и УЗИ-диагностики. При исследовании таза и брюшной полости можно использовать только УЗИ, если исследуемая область полностью доступна визуализации. В прочих случаях необходима дополнительная визуализация посредством КТ или МРТ (T2-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жировой ткани, последовательности STIR), чтобы получить больше информации о состоянии первичных и вторичных лимфоузлов.

- Овальные узлы с сохранными воротами на УЗИ и диаметром менее 1 см по малой оси считаются нормальными, особенно если это двусторонние узлы.
- Локорегионарные узлы, которые демонстрируют только периферийное усиление на КТ или МРТ (вероятно, некротические центры) с большой вероятностью поражены опухолью, даже если они меньше 1 см.
- Немного увеличенные локорегионарные узлы округлой формы, размером менее 1.5–2 см и/или гетерогенного вида представляют трудности при диагностике.

Для всех подозрительных лимфоузлов следует провести биопсию или взятие пробы. Отбор проб локорегионарных узлов рекомендуется при всех первичных опухолях конечностей (вне зависимости от результатов визуализирующих исследований).

По поводу определения регионарных лимфоузлов см. раздел 24.4. Признаки поражения лимфоузлов помимо регионарных должны интерпретироваться как отдаленные метастазы.

Обратите внимание:

- При паратестикулярных опухолях необходима оценка состояния регионарных лимфоузлов (парааортальных) посредством КТ/МРТ и УЗИ.
- При опухолях нижних конечностей необходима оценка состояния тазовых лимфоузлов посредством КТ или МРТ, даже если бедренные узлы клинически/радиологически (включая УЗИ) в норме.
- При опухолях верхних конечностей нужна оценка подмышечных лимфоузлов, даже если узлы клинически и радиологически (включая УЗИ) в норме.

6.5. ОБСЛЕДОВАНИЯ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ

6.5.1. Физикальные и лабораторные исследования

Подробные физикальные осмотры необходимы перед каждым блоком химиотерапии, а также регулярно в ходе терапии (см. выше).

- Общий анализ крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты).
- Сывороточный креатинин, электролиты и печеночные пробы.
- ЭхоКГ перед каждым курсом химиотерапии, содержащим антрациклины.

- Регулярный мониторинг нефротоксичности ифосфамида (см. выше).
- Пункция и/или биопсия костного мозга плюс образцы крови с ЭДТА на неделях 9 и 27 в случае инициального поражения костного мозга. (См. **сопутствующее исследование минимальной метастатической/резидуальной болезни**, раздел 16.4).

6.5.2. Повторная оценка опухоли

По возможности обследование в ходе лечения следует производить, используя **те же методы**, что и при первоначальном обследовании. Если нет признаков прогрессии, то формальная повторная оценка состояния опухоли рекомендуется:

- Для пациентов с РМС низкого риска: в конце лечения
- Для пациентов с РМС стандартного риска из групп IRS I и II: после первоначальных 3 блоков химиотерапии и в конце лечения.

Для всех прочих пациентов из групп IRS III и IV: после первых 3 курсов (**первая повторная оценка – 9-я неделя**) химиотерапии (с оценкой ответа опухоли, см. раздел 6.5.3), после 6 курсов химиотерапии (**вторая повторная оценка – 18-я неделя**) и в конце лечения после 9 курсов химиотерапии (**третья повторная оценка – 25-я неделя**).

6.5.3. Оценка ответа опухоли

Для оценки ответа опухоли в этом протоколе используются измерения объема. Наличие или отсутствие остаточной опухоли после терапии должно быть отмечено в протоколе радиологического исследования. Должны быть зафиксированы размеры опухоли в трех измерениях (диаметрах), и для их сравнения следует по возможности использовать те же диаметры, что и выбранные при диагностике.

Расчет объема опухоли (V) для опухолей эллипсоидной или округлой формы

A = длина (см)

B = ширина (см)

C = толщина (см)

$$V = \pi / 6 \times a \times b \times c = 0.52 \times a \times b \times c \text{ in cm}^3$$

В случае **опухолей сложной формы** необходимо непосредственное измерение объема. Для правильного расчета объема площади поперечных сечений умножаются на толщину среза и складываются (не забывайте о зазорах между сечениями).

Критерии оценки ответа

Ответ должен продолжаться по крайней мере четыре недели, причем в этот период времени не должно быть признаков прогрессии опухоли или рецидива. Ответ у пациентов с макроскопической остаточной опухолью после первоначальной операции (группа IRS III) будет оцениваться как указано ниже. Критерии очень хорошего частичного ответа и незначительного частичного ответа не являются общепринятыми международными критериями, но были дополнительно введены в данный протокол (Таблица 12).

Таблица 12. Оценка ответа

Полный ответ (ПО, CR)	Полное исчезновение всех видимых признаков опухоли
Очень хороший частичный ответ (ОХЧО, VGPR)	> 90% уменьшение объема опухоли или сохранение неясных остаточных образований при визуализации
Частичный ответ (ЧО, PR >2/3)	> 66% уменьшение объема опухоли

Незначительный частичный ответ (ЧО, PR<2/3)	< 66%, но > 33% уменьшение объема опухоли
Стабилизация болезни (СБ, SD)	< 33% уменьшение объема опухоли
Прогрессия болезни (ПБ, PD)	≥ 33% увеличение объема опухоли или появление новых очагов (определение CWS) (В соответствии с неиспользуемым здесь определением EpSSG: Любое возрастание суммы объемов всех измеримых очагов более чем на 40% или появление новых очагов)

Остаточная опухоль определяется как любой макроскопический измеримый остаток. Неясные остаточные области высокой плотности на КТ, остаточные аномалии сигнала на МРТ, такие как низкоинтенсивные на T1-ВИ, высокоинтенсивные на T2-ВИ, и участки усиления с нечеткими краями часто наблюдаются после химиотерапии; возможна их проверка посредством биопсии. Если нет измеримых очагов, то эти области можно считать пост-терапевтическими остатками, и их наличие не исключает характеристику ответа как ПО.

6.6. ИССЛЕДОВАНИЯ В КОНЦЕ ЛЕЧЕНИЯ

Требуемые исследования в этот момент времени:

- Детальное физикальное и неврологическое обследование (вес, рост, половое созревание).
- МРТ/КТ/УЗИ местоположения первичной опухоли, включая регионарные лимфоузлы.
- МРТ головного мозга.
- КТ легких.
- Рентгенография грудной клетки.
- УЗИ брюшной полости.
- Оценка состояния метастатических очагов у пациентов со стадией IV.
- Кровь: клинический анализ крови, лейкоцитарная формула, печеночные ферменты, К, Na, Ca, PO₄, Cl, Mg, глюкоза, ЩФ, H₂CO₃, креатинин, иммуноглобулины, вирусологический анализ сыворотки.
- Мониторинг нефротоксичности ифосфамида (см. выше).
- Моча: Na, Ca, глюкоза, PO₄, креатинин, pH, общий белок; суточная моча: расчет СКФ, суточных потерь Ca, PO₄ и глюкозы, макс. реабсорбция PO₄/СКФ.
- ЭхоКГ и ЭКГ, ЭЭГ, педиатрическая аудиометрия и исследование глазного дна.
- Другие исследования по показаниям (например, ПЭТ, исследование ликвора, гормональный статус).
- Пункция или биопсия костного мозга плюс образец крови с ЭДТА на 27-й неделе в случае инициального поражения костного мозга.

6.7. НАБЛЮДЕНИЕ В СВЯЗИ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

Статус опухоли необходимо тщательно контролировать в зависимости от локализации опухоли и от группы риска. Рекомендованные стандартные контрольные обследования для всех пациентов по окончании лечения перечислены в Таблице 13. Однако эти рекомендации относятся только к пациентам, получившим лечение согласно данным инструкциям. В случае альтернативной терапии или неадекватного местного лечения прогноз и вероятность рецидивов могут отличаться (в более чем 25-летней практике Исследовательской группы CWS рецидивы встречались чаще, а прогноз был хуже, если

пациенты получали лечение по индивидуализированной схеме, а не согласно принятым инструкциям или протоколу).

Последующее наблюдение за состоянием опухоли должно соответствовать оценочному риску рецидива. Значимость более интенсивного последующего наблюдения при мягкотканых саркомах детского возраста пока неясна⁴¹. Риск рецидива и, соответственно, частота обследований после окончания лечения при МГТС детского возраста зависят от гистотипа, первичной стадии опухоли, а при локализованной рабдомиосаркоме (см. Таблицы 14а и 14b) также от размера опухоли.

6.7.1. Последующее наблюдение в связи с заболеванием для мягкотканых сарком, кроме локализованной РМС

Таблица 13. Рекомендованные стандартные контрольные обследования после окончания лечения для всех видов мягкотканых сарком, кроме локализованной РМС (см. ниже Таблицы 14а и 14b)

Время	Исследования местоположения первичной опухоли	Стадирование	Дополнительные исследования
1-й год после лечения	УЗИ (местоположение опухоли, регионарные л/у, брюшная полость, таз) МРТ/КТ с КУ (раз в 4 месяца ; по возможности чередовать)	Рентгенография или КТ грудной клетки (риск-адаптированные интервалы, не реже раза в 6 месяцев) УЗИ брюшной полости/таза (не реже раза в 6 месяцев) Сцинтиграфия костей (риск-адаптированная, раз в год) Для стадии IV: МРТ/КТ- оценка метастазов	Функция легких и почек (клубочковая и канальцевая) ЭхоКГ/24-ч ЭКГ Гормональный статус (рост и половое созревание) Нарушения функций (контроль над физиологическими отправлениями, зрение и слух; костно-мышечная система)
2-й год	См. выше, но интервал 6 месяцев	См. выше, рентгеногр. грудной клетки раз в 6 месяцев УЗИ брюшной полости/таза (не реже раза в 6 месяцев)	Дополнительные исследования (в соответствии с клиническими симптомами)
3–5 годы	См. выше, но интервал 6-12 месяцев	См. выше, ежегодно	
> 5 год	УЗИ (см. выше) МРТ/КТ с КУ (частота на усмотрение лечащего врача)	См. выше (частота на усмотрение лечащего врача)	

6.7.2. Последующее наблюдение в связи с заболеванием для локализованной РМС

Пациенты с локализованной РМС составляют самую большую группу среди пациентов с локализованными МГТС. Ожидается, что у каждого третьего пациента с локализованной РМС произойдет рецидив, обычно локорегионарный. Более 90% рецидивов возникает в

течение четырех лет после постановки диагноза⁴²⁻⁴⁴. В соответствии с практикой CWS можно выделить две группы со сходным риском рецидива и определенным послерецидивным прогнозом в зависимости от размера и гистологического подтипа опухоли⁴²:

1. эРМС ≤ 5 см: к этой группе относится около 40% всех случаев локализованных РМС. Общий риск рецидива ниже, чем при эРМС > 5 см или аРМС; при этом доля системных/метастатических рецидивов также относительно низка. Рецидивы с поражением костей/костного мозга встречаются редко. В случае рецидива у этих пациентов есть также достаточно хорошие шансы на «терапию спасения», особенно если остается возможность провести лучевую терапию.
2. эРМС > 5 см или аРМС: общий риск рецидива и доля системных/метастатических рецидивов в этой группе намного выше; кроме того, послерецидивный прогноз у этих пациентов намного хуже, чем при эРМС ≤ 5 см.

Таблицы 14а и 14б. Рекомендованные стандартные контрольные обследования после лечения по поводу локализованной РМС

Таблица 14а. При локализованной эмбриональной рабдомиосаркоме (эРМС) ≤ 5 см

Время	Исследования местоположения первичной опухоли	Стадирование	Дополнительные исследования
1-й год после лечения	УЗИ (местоположение опухоли, регионарные л/у, брюшная полость, таз) МРТ/КТ с КУ (раз в 4 месяца ; по возможности чередовать)	Рентгенография или КТ грудной клетки (риск-адаптированные интервалы, не реже раз в 6 месяцев) УЗИ брюшной полости/таза (не реже раз в 6 месяцев)	Функция легких и почек (клубочковая и канальцевая) ЭхоКГ/24-ч ЭКГ Гормональный статус (рост и половое созревание)
2-й год	См. выше, но интервал 6 месяцев	См. выше, рентгеногр. грудной клетки раз в 6 месяцев УЗИ брюшной полости/таза (не реже раз в 6 месяцев)	Нарушения функций (контроль над физиологическими отправлениями, зрение и слух; костно-мышечная система)
3–5 годы	См. выше, но интервал 6-12 месяцев	См. выше, ежегодно	
> 5 год	УЗИ или МРТ с КУ (частота на усмотрение лечащего врача)	Частота на усмотрение лечащего врача или только в случае появления клинических симптомов	Дополнительные исследования (в соответствии с клиническими симптомами)

Таблица 14б. Для локализованной эмбриональной рабдомиосаркомы >5 см и локализованной альвеолярной рабдомиосаркомы

Время	Исследования местоположения первичной опухоли	Стадирование	Дополнительные исследования
1-й год	УЗИ (местоположение	Рентгенография или КТ	

после лечения	опухоли, регионарные л/у, брюшная полость, таз) МРТ/КТ с КУ (раз в 4 месяца ; по возможности чередовать)	грудной клетки (риск-адаптированные интервалы, не реже раза в 6 месяцев) УЗИ брюшной полости/таза (не реже раза в 6 месяцев)	Функция легких и почек (клубочковая и канальцевая) ЭхоКГ/24-ч ЭКГ Гормональный статус (рост и половое созревание)
2-й год	См. выше, но интервал 6 месяцев	См. выше, рентгеногр. грудной клетки раз в 6 месяцев УЗИ брюшной полости/таза (не реже раза в 6 месяцев)	Нарушения функций (контроль над физиологическими отправлениями, зрение и слух; костно-мышечная система)
3–5 годы	См. выше, но интервал 6-12 месяцев	См. выше, ежегодно	
> 5 год	УЗИ (см. выше) МРТ/КТ с КУ (частота на усмотрение лечащего врача)	См. выше (частота на усмотрение лечащего врача)	Дополнительные исследования (в соответствии с клиническими симптомами)

6.8. НАБЛЮДЕНИЕ ПО ПОВОДУ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ

Для оценки отдаленных последствий у пациентов рекомендуются следующие регулярные исследования. При появлении болей в первичном очаге через 5–10 лет после терапии требуется обследование с точки зрения возможного развития вторичных костных опухолей. Это относится ко всем участкам, на которые была проведена лучевая терапия. Следует учесть риск развития вторичных злокачественных заболеваний (например, лейкозов, лимфом и солидных опухолей).

После терапии за всеми пациентами необходимо наблюдение для обнаружения возможного рецидива опухоли и мониторинга побочных эффектов лечения (Таблицы 13, 14 и 15). Благодаря совершенствованию комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей и подростков в многоцентровых исследованиях, общая пятилетняя выживаемость возросла до 75%. При оценке противоопухолевой терапии следует учитывать не только выживаемость, но и состояние здоровья по окончании терапии. У значительной группы выживших наблюдаются серьезные проблемы, снижающие качество жизни⁴⁵.

До настоящего времени большая часть опубликованных данных по отдаленным последствиям была основана на ретроспективных исследованиях (ограничение: избранные группы пациентов) или на исследованиях, произведенных в одном центре (ограничение: малые объемы выборок). Редко встречаются крупные проспективные исследования в рамках установленной общенациональной сети терапевтических клинических испытаний и системы последующего наблюдения для обнаружения основных отдаленных последствий. В 1988 г. Общество детской онкологии и гематологии (GPOH) организовало рабочую группу по отдаленным последствиям, состоящую из онкологов и экспертов по органотоксичности. Первоначально она проводила ретроспективные исследования основных отдаленных последствий. В 1998 г. начала работу проспективная многоцентровая Система по наблюдению за отдаленными последствиями (Late Effects Surveillance System, LESS), чтобы изучать отдаленные последствия лечения у пациентов с саркомой Юинга, остеосаркомой и мягкоткаными саркомами в Германии, Австралии и Швейцарии. Ее основной целью является анализ частоты встречаемости, факторов риска и прогноза отдаленных последствий. Пациенты, зарегистрированные в CWS SoTiSaR, будут

включены в эти проекты. Сравнимая группа для оценки отдаленных последствий облучения (исследования RiSK) была организована при поддержке GPOH, как и исследовательская группа по изучению качества жизни (исследование QoL; см. подробнее в разделе 1.8 или на kinderkrebsinfo.de).

LESS, RiSK и QoL тесно сотрудничают с Групповым исследовательским центром CWS посредством регулярного обмена основными данными о пациентах. LESS также разработала рекомендации по наблюдению за отдаленными последствиями. Формы данных надо заполнять через 4 недели после окончания терапии, а впоследствии с годовичными интервалами. В случае возникновения отдаленного эффекта заполняется расширенная форма.

Таблица 15. Рекомендованные обследования для изучения отдаленных последствий

Общие обследования	
Рост и вес	С интервалами 6 мес и 1 год. Для любого ребенка, у которого наблюдается замедление роста на 20-25 процентиль-единиц на стандартных ростовых кривых в сравнении с ростом до начала лечения, должны проводиться оценки функции щитовидной железы и гипофиза.
Артериальное давление	Ежегодные измерения.
Оценка по шкале Таннера	Ежегодно для девочек и мальчиков до достижения зрелости. Если происходит задержка появления признаков вторичного полового созревания, пациенту следует провести оценку уровня половых гормонов. Это производится в возрасте 12–14 лет для девочек (ФСГ, ЛГ и эстрадиол) и для мальчиков (ФСГ, ЛГ и тестостерон).
Размер яичек	Ежегодно измеряется у мальчиков. По возможности используются объемы, измеренные с помощью орхидометра Прадера. Подавляющее большинство участников данного исследования будет получать алкилирующие препараты, которые могут вызвать поражение герминативного эпителия яичек.
Менструации	Начало менструаций у девочек и регулярность менструального цикла. У некоторых пациенток возможно нарушение функции яичников из-за местного лечения или терапии алкилирующими препаратами.
Школьная успеваемость, особенности поведения	В историю должны быть включены данные о школьной успеваемости и нарушениях поведения, чтобы сделать возможным раннее вмешательство.

При следующих первичных локализациях опухоли может потребоваться специальный мониторинг и исследования отдаленных последствий.

Таблица 16. Рекомендованные обследования при изучении отдаленных последствий для определенных первичных локализаций

Исследования при конкретных первичных локализациях	
ГОЛОВА/ШЕЯ	
Измерения роста	Ежегодно, с вычерчиванием стандартных кривых роста.
Глаза	Ежегодное офтальмологическое исследование, если глаз находился в поле лучевой терапии.
Зубы	Ежегодный стоматологический осмотр, если участки верхней/нижней челюсти находились в поле лучевой терапии.
Уши	Ежегодное аудиологическое исследование, если уши входили в

	облученное поле.
Кости	Рентгенография участка первичной локализации каждые 1–2 года до наступления зрелости, если первичный участок был облучен. Для сравнения степени гипоплазии костей необходимо включать в исследование непораженную противоположную сторону.
Щитовидная железа	Проверка функции щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4) каждые два года в случае облучения шеи.
ТУЛОВИЩЕ	
Легкие	Особое внимание уделить плохой переносимости физических нагрузок или одышке, если проводилась лучевая терапия первичных опухолей грудной клетки или легочных метастазов.
Сердце	Изучение кардиотоксичности, если часть сердца входила в поле лучевой терапии, а также если дополнительно использовался доксорубицин.
Кости	Рентгенография кости в участке первичной локализации и сравнение с противоположной нормальной стороной для оценки гипоплазии костей каждые 2 года.
Брюшная полость/таз	Мониторинг проблем, которые могут возникнуть после облучения брюшной полости/таза, таких как непроходимость кишечника, хронический понос, неадекватная абсорбция, стеноз прямой кишки и проблемы со сфинктером.
Почки	Ежегодные измерения функции почек у пациентов, получивших облучение парааортальных узлов или другое облучение брюшной полости, включая область почек/мочеполовой системы.
Бедренные кости/тазобедренные суставы	Мониторинг хромоты или болей как симптомов эпифизеолиза головок бедренных костей, который может возникнуть через несколько лет после проведения терапии.
МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА	
Мочевой пузырь	Регулярные проверки функции почек у детей без мочевого пузыря и с различными типами отведения мочи, каждые 1-2 года визуализирующие исследования по поводу гидронефроза, данные о пиелонефрите и функции почек, перекруте петель подвздошной кишки, мочеточниковом стенозе или рефлюксе по данным исследований с контрастированием; объем мочевого пузыря и функциональные тесты (цистоуретерограммы или другие визуализирующие исследования) в случае, если лечение включало в себя облучение мочевого пузыря.
Половые органы	У девочек с опухолями матки или влагалища должно проводиться последующее наблюдение за половым созреванием и признаками нарушения функции яичников (см. выше). Влагалищное исследование под анестезией до пятилетнего срока последующего наблюдения и далее, в зависимости от полученного лечения. Необходимо последующее наблюдение и для мальчиков, получивших лечение по поводу первичных опухолей мочевого пузыря, предстательной железы или паратестикулярных опухолей (см. выше). Для мальчиков-подростков в историю нужно включать вопросы, касающиеся нормальной эякуляционной функции, особенно у пациентов с первичными опухолями мочевого пузыря/простаты или паратестикулярными опухолями. Анализ спермы согласно вышеприведенным указаниям.
КОНЕЧНОСТИ	
Измерения роста	Ежегодные двусторонние измерения длины конечностей, если

	проводилась лучевая терапия.
Кости	Рентгенография участков первичного поражения для поиска (по показаниям) аномалий костного роста по сравнению с нормальными участками.
Функции	В истории должны быть отражены хромота, данные о болях и других дисфункциях вовлеченной конечности.

7. ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАБДОМИОСАРКОМЕ (РМС)

7.1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Следующая схема (Таблица 17) может быть полезна для правильного отнесения случая РМС к определенной группе риска. По поводу дальнейшей информации см. главу 1.

Таблица 17. Схема стратификации рабдомиосаркомы

М-статус	N-статус	Патоморфология	Группа IRS	Локализация	Размер и возраст	Под-группа	Группа риска
M0	N0	эPMС	I	Любая	≤ 5 см и < 10 лет	A	Низкий
					> 5 см или ≥ 10 лет	B	Стандартный
			II, III	ORB, UG-non BP, HN-non PM	Любые	C	
				> 5 см или ≥ 10 лет	E	Высокий	
				N1	эPMС		II, III
	N0	аPMС	Любые			G	
	N1	аPMС	Любые			H	Очень высокий
M1							Метастатическая опухоль (гл. 10)

эРМС = эмбриональная рабдомиосаркома, аРМС = альвеолярная рабдомиосаркома, ORB = орбита, UG-non BP = опухоль мочеполовой системы, но не мочевого пузыря или простаты, HN-non PM = непараменингеальная опухоль головы или шеи, HN-PM = параменингеальная, UG-BP = мочеполовая система, опухоль мочевого пузыря или простаты, EXT = конечности, ОТН = другие локализации.

Для RMS **nos** (без дополнительной характеристики = подтип нельзя определить): NOS означает, что можно поставить диагноз РМС, но нельзя провести дальнейшее отнесение к тому или иному подтипу (в том числе при централизованной экспертизе). Решение по поводу ведения таких пациентов приходится принимать на местах, учитывая клиническую информацию. Группа риска определяется исходя из благоприятных или неблагоприятных характеристик: возраста пациента, размера и локализации опухоли, вовлечения лимфатических узлов.

7.2. РМС, ГРУППА НИЗКОГО РИСКА

Все пациенты со следующими характеристиками:

**Локализованная неальвеолярная РМС,
микроскопически полное удаление (группа IRS I),**

любая локализация,
и
отрицательный результат исследования лимфоузлов,
и
размер ≤ 5 см,
и
возраст пациента < 10 лет (благоприятные размер и возраст).

Группа риска	Под-группа	Гистология	Группа IRS (послеоперационная стадия)	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Низкий	A	Благоприятная (не-альвеолярная РМС)	I (микроскопически полное удаление опухоли)	Любая	N0	Благоприятные (размер ≤ 5 см и возраст < 10 лет)

Обратите внимание: Группу пациентов с РМС низкого риска нужно выделять очень осторожно, так как эти больные получают ограниченную химиотерапию. Поэтому необходимо быть очень внимательным при анализе адекватности краев резекции и обеспечить детальное обсуждение каждого случая с хирургом и патоморфологом, прежде чем будет принято решение о лечении согласно таковому для группы низкого риска.

Местное лечение:

После первоначального полного удаления не требуется дальнейшее местное лечение. Если первичное повторное удаление [re-excision] производится как минимум через 4 недели после гистологической диагностики, пациента относят к группе низкого риска и он получает соответствующее лечение, только если при анализе препарата удаленной опухоли подтверждаются «чистые» края, независимо от того, если ли в этом препарате остаточная опухоль. Первичное повторное удаление является оправданным, если его можно провести без существенного функционального или косметического ущерба и если цель достижения микроскопически полной резекции является реалистичной. Если есть какие-либо сомнения по поводу полноты резекции, пациента следует отнести к группе стандартного риска и лечить соответственно.

Химиотерапия:

После первоначальной операции (полная резекция R0 с микроскопически «чистыми» краями, группа IRS I) лечение должно состоять из 4 курсов винкристина и актиномицина D (VA), разделенных трехнедельными перерывами для восстановления. Винкрестин вводится в дни 1, 8, 15 и 22 каждого курса, актиномицин D – в дни 1 и 22. Общая продолжительность химиотерапии – 22 недели.

Повторная оценка опухоли:

Рекомендуется полная клиническая и радиологическая повторная оценка по окончании химиотерапии (неделя 23).

Обратите внимание:

Пациентам с паратестикулярной опухолью и чрезмошоночным инициальным хирургическим доступом должна быть проведена гемискротэктомия. В противном случае они будут переведены в группу стандартного риска, подгруппу B (см. хирургические рекомендации в гл. 18 и разделе 20.6).

Таблица 18. План лечения РМС в группе низкого риска
[схема – см. оригинал]

- ▲ повторная радиологическая оценка опухоли.
- ВМА = аспирация костного мозга.

Курс VA

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной в/в болюсной инъекции (максимальная разовая доза 2 мг) в дни 1, 8, 15 и 22 каждого курса VA (с недельными интервалами).

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной в/в болюсной инъекции (максимальная разовая доза 2 мг) в дни 1 и 22 каждого курса VA (недели 1 и 4).

Таблица 19. Курс терапии VA

День	Винкристин	Актиномицин D	Дата
1	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	
8	1.5 мг/м ² в/в болюс		
15	1.5 мг/м ² в/в болюс		
22	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	
Итого	6 мг/м ²	3 мг/м ²	

7.3. РМС, ГРУППА СТАНДАРТНОГО РИСКА

Пациенты, включенные в подгруппы В, С и D, составляют группу стандартного риска РМС. Лечение варьируется в зависимости от подгруппы. Чтобы установить, может ли пациент получать лечение согласно плану для стандартной группы риска, для любого пациента с эмбриональной РМС, диагностированной местным патоморфологом, необходима срочная патоморфологическая экспертиза.

Группа риска	Под-группа	Гистология	Группа IRS (послеоперационная стадия)	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Стандартный	В	Благоприятная (не-альвеолярная РМС)	I (микроскопически полное удаление опухоли)	Любая	N0	Неблагоприятные (размер > 5 см и/или возраст ≥ 10 лет)
	С	Благоприятная (не-альвеолярная РМС)	II, III (микро- или макроскопическая остаточная опухоль)	Благоприятная (ORB, UG-non BP, HN-non PM)	N0	Любые
	D	Благоприятная (не-альвеолярная РМС)	II, III (микро- или макроскопическая остаточная опухоль)	Неблагоприятная (HN-PM, UG-BP, EXT, OTH)	N0	Благоприятные (размер ≤ 5 см и возраст < 10 лет)

РМС = рабдомиосаркома, **ORB** = орбита, **UG-non BP** = опухоль мочеполовой системы, но не мочевого пузыря или простаты, **HN-non PM** = непараменингеальная опухоль головы или шеи, **HN-PM** = параменингеальная опухоль головы/шеи, **UG-BP** = мочеполовая система, опухоль мочевого пузыря или простаты, **EXT** = конечности, **OTH** = другие локализации.

Местное лечение:

См. главы 18, 19 и 20 по поводу подробных рекомендаций. Дальнейшее местное лечение нужно только в подгруппах С и D.

Операция: Необходимо с особым вниманием удостовериться в полноте первоначальной резекции (R0). Следует также тщательно пересмотреть варианты хирургического лечения при опухолях группы IRS III после оценки ответа опухоли на 9 неделе. Надо учесть специальные рекомендации для опухолей в конкретных анатомических областях – таких как параменингеальные или орбитальные опухоли.

В конце лечения может быть целесообразно проведение операции с целью оценки или достижения местного контроля после химиотерапии ± лучевой терапии. В этот момент времени в некоторых случаях приходится рассматривать вариант с инвалидизирующей операцией («операция спасения»).

Лучевая терапия: Большинство пациентов из группы стандартного риска должны получать облучение. Дозы будут различаться в зависимости от ответа на химиотерапию и от результатов отсроченной операции (см. главу 19). Лучевая терапия должна проводиться параллельно с 5-м курсом (неделя 13). Рекомендации для пациентов младше 3 лет изложены в разделе 19.6. Во время лучевой терапии необходимы поправки в график химиотерапии; особенно это касается введения актиномицина D.

Химиотерапия:

Все пациенты получают 9 курсов химиотерапии. В зависимости от подгруппы это либо 9 курсов I²VA, либо комбинация I²VA и VA 2.

Курс I²VA

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I²VA. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг). Курсы 1 и 2: интенсификация благодаря дополнительному применению 1.5 мг/м² VCR в дни 8 и 15 курсов 1 и 2.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг).

Таблица 20. Курс терапии I²VA

День	Ифосфамид	Винкристин	Актиномицин D	Месна	Дата
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²			3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс. Только курсы 1 и 2!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс. Только курсы 1 и 2!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курсы 1 и 2) 1.5 мг/м ² (курсы 3 и 4)	1.5 мг/м ²		

Курс VA 2

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг) в день 1 каждого курса VA 2.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции (максимальная разовая доза 2 мг) в день 1 каждого курса VA 2. Необходимо учесть вопрос об исключении AMD в случае одновременного проведения лучевой терапии.

Таблица 21. Курс терапии VA 2

День	Винкристин	Актиномицин D	Дата
1	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	
Итого	1.5 мг/м ²	1.5 мг/м ²	

7.3.1. РМС, группа стандартного риска – подгруппа В

Все пациенты со следующими характеристиками:

**Локализованная неальвеолярная РМС,
микроскопически полное удаление (группа IRS I),
любая локализация,
и
отрицательный результат исследования лимфоузлов,
и
размер опухоли > 5 см,
и/или
возраст пациента ≥ 10 лет (неблагоприятные размер и возраст).**

Обратите внимание:

Пациенты с паратестикулярной опухолью и чрезмошоночным инициальным хирургическим доступом должны получать лечение в рамках этой группы, если не было проведено первичное повторное удаление [re-excision] с гемискротэктомией, даже если у них наблюдаются благоприятные характеристики (см. раздел 20.6).

Эти пациенты находятся в полной ремиссии после первоначальной операции (группа IRS I), и поэтому они не должны получать дальнейшее местное лечение (лучевую терапию или плановую повторную [second look] операцию).

Лечение включает в себя 4 курса I²VA с ифосфамидом, винкристином и актиномицином D, за которыми следует 5 курсов VA 2 (только винкристин и актиномицин D). Интервал между курсами – 3 недели, а общая продолжительность химиотерапии – 25 недель.

Таблица 22. План лечения РМС в подгруппе В группы стандартного риска
[схема – см. оригинал]

- ▲ повторная радиологическая оценка опухоли.
- ВМА = аспирация костного мозга.

7.3.2. РМС, группа стандартного риска – подгруппа С

Все пациенты со следующими характеристиками:

**Локализованная неальвеолярная РМС,
микроскопическая или макроскопическая остаточная опухоль (группа IRS II или III),
локализация – орбита, непараменингеальные области головы и шеи, мочеполовая система, но не мочевого пузыря или простата (благоприятная локализация)
и
отрицательный результат исследования лимфоузлов,
и
любые размер опухоли и возраст пациента.**

В зависимости от ответа пациенты получают 9 курсов I²VA (подгруппа C1) или 5 курсов I²VA, за которыми следует 4 курса VA 2 (подгруппа C2). Интервал между курсами – 3 недели, а общая продолжительность химиотерапии – 25 недель.

Таблица 23. План лечения РМС в подгруппе С группы стандартного риска
[схема – см. оригинал]

*Актиномицин D можно вводить за 2-3 недели до лучевой терапии, но в ходе лучевой терапии его следует исключить (неделя 16). Необходима осторожность при введении актиномицина на неделе 19.

▲ повторная радиологическая оценка опухоли.

● ВМА = аспирация костного мозга.

После 3 начальных курсов химиотерапии (неделя 9) должна быть проведена полная клиническая и радиологическая оценка ответа опухоли. В этот момент необходимо принять решение по поводу местного контроля опухоли и спланировать лечение:

Только пациенты с благоприятным размером опухоли ≤ 5 см и благоприятным возрастом (< 10 лет) при постановке диагноза, у которых была проведена достоверная вторичная резекция R0 (микроскопически полное удаление с «чистыми» краями), будут после первых 3–4 курсов химиотерапии продолжать лечение до общего числа 9 курсов I²VA без лучевой терапии (C1).

Все остальные пациенты должны получать **лучевую терапию** до или после операции в соответствии с индивидуально определяемыми условиями, подробно описанными в разделе 19.2. После 5 курсов I²VA проводятся 4 курса только VA 2 (C2).

У пациентов со стабилизацией (уменьшение объема опухоли $< 1/3$) или прогрессией болезни следует рассмотреть возможность проведения терапии второй линии. Исследовательский центр предоставляет консультационные услуги для пациентов–участников исследования.

Обратите внимание: В этой подгруппе проведение неинвалидизирующей радикальной операции может быть затруднено из-за анатомической локализации. Отложенная операция может быть нежелательной, особенно при орбитальной РМС. В этих случаях предпочтительным местным лечением должна быть лучевая терапия. Однако в некоторых обстоятельствах инвалидизирующая операция может быть целесообразной. Нужно обратить особое внимание на то, чтобы удостовериться в полноте резекции, так как решение о применении лучевой терапии в основном базируется на гистологической оценке краев опухоли.

7.3.3. РМС, группа стандартного риска – подгруппа D

Все пациенты со следующими характеристиками:

Локализованная неальвеолярная РМС,

микроскопическая или макроскопическая остаточная опухоль (группа IRS II или III),

локализация – параменингеальная, конечности, мочеполовая система – мочевого пузыря/простата или «другие участки» (неблагоприятная локализация)

и

отрицательный результат исследования лимфоузлов,

и

размер опухоли ≤ 5 см и возраст пациента < 10 лет (благоприятные размер и возраст).

Лечение включает в себя 9 курсов ифосфамида, винкристина и актиномицина (I²VA). Интервал между курсами составляет 3 недели, а общая продолжительность химиотерапии

– 25 недель. Местное лечение (лучевая терапия + операция) проводится на неделе 13 (как минимум после 4-го курса).

Пациенты со стабилизацией (сокращение объема опухоли < 1/3) или прогрессией заболевания удовлетворяют условиям проведения терапии второй линии – см. главу 12. Исследовательский центр CWS предоставляет консультационные услуги для пациентов, зарегистрированных в CWS-SoTiSaR.

Таблица 24. План лечения РМС в подгруппе D группы стандартного риска
(та же схема, что и для РМС группы высокого риска)

[схема – см. оригинал]

*Актиномицин D можно вводить за 2-3 недели до лучевой терапии, но в ходе лучевой терапии его следует исключить (неделя 16). Необходима осторожность при введении актиномицина на неделе 19.

▲ повторная радиологическая оценка опухоли.

● ВМА = аспирация костного мозга.

7.4. РМС, ГРУППА ВЫСОКОГО РИСКА

Обратите внимание:

Пациенты с патоморфологически доказанным диагнозом РМС, отнесенные к группе высокого риска, и их родители/опекуны могут принять решение участвовать в международном рандомизированном испытании CWS-2007-HR. Информацию можно получать от исследовательского центра CWS или на домашней странице CWS, см. раздел 1.8.

В группу высокого риска входят пациенты с различными характеристиками. Однако лечение для разных подгрупп будет одним и тем же (подгруппа D группы стандартного риска; подгруппы E, F, G группы высокого риска).

Группа риска	Под-группа	Патоморфология	Группа IRS (послеоперационная стадия)	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Высокий	E	Благоприятная (не-альвеолярная РМС)	II, III (микро- или макроскопическая остаточная опухоль)	Неблагоприятная (HN-PM, EXT, UG-BP, OTN)	N0	Неблагоприятные (размер > 5 см и/или возраст ≥ 10 лет)
	F	Благоприятная (не-альвеолярная РМС)	II, III	Любая	N1	Любые
	G	Неблагоприятная (альвеолярная РМС)	I, II, III	Любая	N0	Любые

РМС = рабдомиосаркома, **HN-PM** = параменингеальная, **UG-BP** = мочеполовая система, опухоль мочевого пузыря или простаты, **OTN** = другие локализации.

Местное лечение:

По поводу подробных рекомендаций см. главы 18, 19 и 20.

Операция: Циторедуктивная (debulking) операция не рекомендуется. Операция должна быть консервативной, при этом следует избегать инвалидизирующих вмешательств или

хирургических мер, ведущих к нарушениям функции. Необходимо с особым вниманием удостовериться в полноте резекции (R0). Радикальное иссечение лимфоузлов не показано в обычных случаях (по поводу дальнейших инструкций см. разделы 18.3.4, 18.7, 18.8 и 19.2.5). В конце лечения может быть целесообразно проведение операции с целью оценки или достижения местного контроля после химиотерапии ± лучевой терапии, когда радиологически обнаруживается остаточная опухоль или же в сомнительных случаях. В этот момент времени в некоторых случаях приходится рассматривать вариант с инвалидизирующей операцией («операция спасения»).

Лучевая терапия: Все пациенты должны получать облучение. Дозы будут различаться в зависимости от ответа на химиотерапию и от результатов отложенной операции. По поводу облучения вовлеченных лимфоузлов см. раздел 19.2.5. Лучевая терапия должна проводиться одновременно с 5-м курсом (неделя 13). Рекомендации по поводу лечения пациентов младше 3 лет даны в разделе 19.6.

Химиотерапия:

Лечение включает в себя 9 курсов I²VA с ифосфамидом, винкристином и актиномицином D. Интервал между курсами составляет 3 недели, а общая продолжительность химиотерапии – 25 недель. После первых трех курсов химиотерапии (неделя 9) необходимо принять решение о дальнейшем лечении:

Пациенты со стабилизацией (сокращение объема опухоли < 1/3) или прогрессией болезни удовлетворяют условиям проведения терапии второй линии – см. главу 12. Исследовательский центр CWS предоставляет консультационные услуги для пациентов – участников исследования.

После оценки ответа опухоли проводится еще один курс химиотерапии. В это время планируется необходимый вид лечения для локального контроля; он осуществляется на 13 неделе как минимум после 4-го курса. Обратите внимание на специальные рекомендации для опухолей конкретных анатомических областей – таких как параменингеальные или орбитальные опухоли (глава 1).

Таблица 25. План лечения РМС в подгруппах E, F и G группы высокого риска

(та же схема, что и для РМС группы стандартного риска)

[схема – см. оригинал]

*Актиномицин D можно вводить за 2-3 недели до лучевой терапии, но в ходе лучевой терапии его следует исключить (неделя 16). Необходима осторожность при введении актиномицина на неделе 19.

▲ повторная радиологическая оценка опухоли.

● ВМА = аспирация костного мозга.

Курс I²VA

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I²VA. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг). Курсы 1 и 2: интенсификация благодаря дополнительному применению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 2 и 3 и недель 5 и 6.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг).

Таблица 26. Курс терапии I²VA

День	Ифосфамид	Винкристин	Актиномицин D	Месна	Дата
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²			3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс. Только курсы 1 и 2!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс. Только курсы 1 и 2!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курсы 1 и 2) 1.5 мг/м ² (курсы 3 и 4)	1.5 мг/м ²		

7.5. РМС, ГРУППА ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА

Обратите внимание:

Пациенты с патоморфологически доказанным диагнозом РМС, отнесенные к группе очень высокого риска, и их родители/опекуны могут принять решение участвовать в международном рандомизированном испытании CWS-2007-HR. Информацию можно получать от исследовательского центра CWS или на домашней странице CWS, см. раздел 1.8.

Все пациенты со следующими характеристиками:

Локализованная альвеолярная РМС,

и

положительный результат исследования регионарных лимфоузлов

(радиологического или гистологического),

вне зависимости от всех прочих переменных, таких как локализация первичной опухоли, размер опухоли или возраст пациента.

Группа риска	Под-группа	Патоморфология	Группа IRS (послеоперационная стадия)	Локализация	Л/у стадия	Размер и возраст
Очень высокий	Н	Неблагоприятная (альвеолярная РМС)	II, III	Любая	pN1 или N1pNX	Любые

Местное лечение:

Операция: Циторедуктивная (debulking) операция не рекомендуется. Операция должна быть консервативной, при этом следует избегать инвалидизирующих вмешательств или хирургических мер, ведущих к нарушениям функции. Радикальное иссечение лимфоузлов не показано в обычных случаях (по поводу дальнейших подробностей см. разделы 18.3.4, 18.7, 18.8 и 19.2.5). В конце лечения может быть целесообразно проведение операции с целью оценки или достижения местного контроля после химиотерапии ± лучевой терапии, когда радиологически обнаруживается остаточная опухоль или же в сомнительных случаях. В этот момент времени в некоторых случаях приходится рассматривать вариант с инвалидизирующей операцией («операция спасения»).

Лучевая терапия: Все пациенты в этой группе риска должны получать облучение. Дозы будут различаться в зависимости от ответа на химиотерапию и от результатов отложенной операции. По поводу облучения вовлеченных лимфоузлов см. раздел 19.2.5. Лучевая

терапия должна проводиться одновременно с 5-м курсом (неделя 13). Рекомендации по поводу лечения пациентов младше 3 лет даны в разделе 19.6. Необходимы поправки в режим химиотерапии во время лучевой терапии; в особенности это касается введения актиномицина D или адриамицина (см. раздел 19.5.1).

Химиотерапия:

Лечение состоит из ифосфамида, винкристина, адриамицина (I^2VAd); ифосфамида, винкристина и актиномицина D (I^2VA); и снова I^2VAd . Такая схема используется в течение 6 курсов, за которыми следуют 3 курса только I^2VA ($VAIA$ III). Интервал между курсами составляет 3 недели, а продолжительность химиотерапии – 25 недель. После первых 3 курсов химиотерапии (неделя 9) необходимо принять решение о дальнейшей терапии.

Пациенты со стабилизацией (сокращение объема опухоли $< 1/3$) или прогрессией болезни удовлетворяют условиям проведения терапии второй линии – см. главу 12. Исследовательский центр CWS предоставляет консультационные услуги для пациентов – участников исследования.

После оценки ответа опухоли проводится еще один курс химиотерапии. В это время планируется необходимый вид лечения для локального контроля; он осуществляется на 13 неделе как минимум после 4-го курса. Обратите внимание на специальные рекомендации для опухолей конкретных анатомических областей – таких как параменингеальные или орбитальные опухоли (глава 1).

Таблица 27. План лечения РМС в группе очень высокого риска – подгруппа Н ($VAIA$ III)

[схема – см. оригинал]

* Актиномицин D или адриамицин можно вводить за 2-3 недели до лучевой терапии, но в ходе лучевой терапии его следует исключить (неделя 16). Необходима осторожность при введении актиномицина D на неделе 19.

▲ повторная радиологическая оценка опухоли.

● ВМА = аспирация костного мозга.

Курс I^2VAd

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I^2VAd . Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I^2VAd (максимальная разовая доза 2 мг). Курс 1: интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 2 и 3.

Адриамицин (ADR): 40 мг/м² адриамицина в виде **двух** отдельных в/в инфузий (2 x 20 мг/м²/сут – 3-часовые инфузии с интервалом 8–12 часов) в дни 1 и 2 каждого курса I^2VAd .

Таблица 28. Курс терапии I^2VAd

День	Ифосфамид	Винкристин	Адриамицин	Месна	Дата
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	2 x 20 мг/м ²	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²		2 x 20 мг/м ²	3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			

15		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 1) 1.5 мг/м ² (курсы 3, 4 и 6)	80 мг/м ²		

Курс I²VA

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I²VA. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг). Курс 2: интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 5 и 6.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг).

Таблица 29. Курс терапии I²VA

День	Ифосфамид	Винкристин	Актиномицин D	Месна	Дата
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²			3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 2) 1.5 мг/м ² (курсы 5,7,8,9)	1.5 мг/м ²		

8. ДРУГИЕ «РМС-ПОДОБНЫЕ» ОПУХОЛИ (СинСар, ВНЕКОСТНАЯ СЮ/пПНЭО, НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ САРКОМА)

8.1. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Синовиальная саркома (СинСар), внекостная саркома Юинга (СЮ), внекостная периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО) и недифференцированная саркома включены в группу так называемых «РМС-подобных» мягкотканых сарком согласно определению CWS. Химиотерапия, хирургическое лечение и лучевая терапия для пациентов с локализованными опухолями проводятся согласно рекомендациям, сформулированным на основе более чем двадцатипятилетней практики лечения этих МгТС в рамках CWS. Лечение пациентов с СинСар, внекостной СЮ/пПНЭО или недифференцированной саркомой для пациентов с отдаленными метастазами (стадия IV) описано в главе 10.

8.2. ЛЕЧЕНИЕ

Местное лечение:

Решения, касающиеся местного лечения, соответствуют общим рекомендациям для локализованных опухолей. См. главы 18, 19 и 20 по поводу подробных рекомендаций для различных анатомических локализаций. Местное лечение (облучение ± операция) должно проводиться после первой повторной оценки опухоли (неделя 13, как минимум после 4-го курса).

Операция: Циторедуктивная (debulking) операция не рекомендуется. Первичная или вторичная операция, как правило, должна быть консервативной. Инвалидизирующая операция или хирургические меры, ведущие к функциональным нарушениям, в определенных обстоятельствах могут быть целесообразны. Необходимо с особым вниманием удостовериться в полноте резекции (R0). Радикальное иссечение лимфоузлов не показано в обычных случаях (по поводу дальнейших подробностей см. разделы 18.3.4, 18.7, 18.8 и 19.2.5). В конце лечения может быть целесообразно проведение операции с целью оценки или достижения местного контроля после химиотерапии ± лучевой терапии.

Лучевая терапия: Обойтись без лучевой терапии можно только у пациентов с первичной резекцией R0. Пациенты из групп IRS II и III (резекция R1 или R2) должны получать облучение. Дозы, объемы мишеней и облучение вовлеченных лимфоузлов описаны в разделе, посвященном лучевой терапии (19.2.5). Лучевая терапия должна проводиться одновременно с 5-м курсом (неделя 13). Рекомендации по поводу лечения пациентов младше 3 лет даны в разделе 19.6. Необходимы поправки к режиму химиотерапии во время лучевой терапии; в особенности это касается введения актиномицина D или адриамицина (см. раздел 19.5).

Химиотерапия:

Лечение состоит из чередующихся курсов ифосфамида, винкристина, адриамицина (I²VAd); ифосфамида, винкристина и актиномицина D (I²VA); и снова I²VAd. Такая схема используется в течение 6 курсов, за которыми следуют 3 курса только I²VA (схема лечения VAIA III, соответствующая лечению РМС в группе очень высокого риска). Интервал между курсами составляет 3 недели, а продолжительность химиотерапии – 25 недель.

Обратите внимание:

Пациенты с синовиальной саркомой, относящиеся к группам IRS I и II, но не T2b, получают только 6 курсов VAIA (2 цикла)

Таблица 30. План лечения для СинСар, внекостной СЮ/пПНЭО и недифференцированной саркомы
[схема – см. оригинал]

*Актиномицин D или адриамицин можно вводить за 2-3 недели до лучевой терапии, но в ходе лучевой терапии его следует исключить (неделя 16). Необходима осторожность при введении актиномицина D на неделе 19.

▲ повторная радиологическая оценка опухоли.

● ВМА = аспирация костного мозга.

Окончание терапии для пациентов с СинСар из групп IRS I и II, но не T2b.

Курс I²VAd

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I²VAd. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I²VAd (максимальная разовая доза 2 мг). **Курс 1:** интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 2 и 3.

Адриамицин (ADR): 40 мг/м² адриамицина в виде **двух** отдельных в/в инфузий (2 x 20 мг/м²/сут – 3-часовые инфузии с интервалом 8–12 часов) в дни 1 и 2 каждого курса I²VAd.

Таблица 31. Курс терапии I²VAd

День	Ифосфамид	Винкристин	Адриамицин	Месна	Дата
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	2 x 20 мг/м ²	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²		2 x 20 мг/м ²	3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 1) 1.5 мг/м ² (курсы 3, 4 и 6)	80 мг/м ²		

Курс I²VA

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I²VA. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг). **Курс 2:** интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 5 и 6.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг).

Таблица 32. Курс терапии I²VA

День	Ифосфамид	Винкристин	Актиномицин D	Месна	Дата
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²			3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 2) 1.5 мг/м ² (курсы 5,7,8,9)	1.5 мг/м ²		

8.3. ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОПУХОЛИ И РЕШЕНИЕ ПО ПОВОДУ ТЕРАПИИ

После трех первых курсов химиотерапии (неделя 9) проводится полная клиническая и радиологическая оценка ответа опухоли. В это время принимается решение по поводу дальнейшей терапии и производится ее планирование (см. раздел 1.9.1).

Пациенты со стабилизацией (сокращение объема опухоли $< 1/3$) или прогрессией болезни могут удовлетворять условиям проведения терапии второй линии – см. раздел 11.2. Исследовательский центр CWS предоставляет консультационные услуги для пациентов, зарегистрированных в CWS-SoTiSaR (см. раздел 1.2.1). Вторая оценка ответа опухоли производится после 6–7 курсов химиотерапии (неделя 18). После 9 курсов химиотерапии (окончание стандартного лечения) следует провести третью оценку.

9. «НЕ-РМС-ПОДОБНЫЕ» ОПУХОЛИ (НРПО)

9.1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Так называемые «не-РМС-подобные» опухоли представляют собой гетерогенную группу редких мягкотканых опухолей детского и подросткового возраста, различающихся по гистотипу и биологическому поведению. Некоторые из этих опухолей чаще встречаются у взрослых. Редкость каждого гистотипа не дает возможности провести клинические испытания для отдельного типа опухоли. Поэтому в прошлом изучение и лечение не-РМС-подобных мягкотканых опухолей (НРПО) проводились в рамках единой группы опухолей.

Чтобы не только повысить качество лечения, но и улучшить прогноз у детей с НРПО в Европе и лучше понять биологию различных гистотипов, группа CWS (в сотрудничестве с AIEOP STSC) ввела в исследования CWS-96 и CWS-2002-P риск-адаптированные рекомендации по терапии пациентов с НРПО. Чтобы больше узнать о различных гистотипах, CWS и AIEOP STSC совместно провели избирательный ретроспективный анализ для каждого отдельного гистотипа, встречавшегося в прошлом⁴⁶⁻⁵⁰. В целом эти ретроспективные исследования показали, что:

- Результаты у детей лучше, чем у взрослых с аналогичными заболеваниями.
- Размер опухоли и проведение операции (послеоперационная стадия = группа IRS) являются наиболее значимыми прогностическими факторами.
- По поводу лечения: Кроме несомненной роли хирургического лечения и эффективности лучевой терапии для улучшения местного контроля у пациентов с микроскопической остаточной опухолью, необходимо также отметить, что анализ порой демонстрирует неожиданный ответ на химиотерапию для нескольких гистотипов⁵¹⁻⁵³.

Патоморфологическая экспертиза необходима для риск-стратификации не-РМС-подобных опухолей и оценки прогноза. Определение степени злокачественности (грейдинг) не-РМС-подобных опухолей представляет собой один из самых спорных и сложных вопросов среди той информации, которую патоморфолог должен предоставить клиническому врачу. Чтобы предсказывать клинический ход и прогноз заболевания, а также иметь возможность определять риск-адаптированное лечение, детские и взрослые онкологи разработали различные системы оценки степени злокачественности (обычно включающие в себя три такие степени)^{54,55}.

К сожалению, общепринятой системы определения степени злокачественности не существует. Чаще всего используемые системы (POG для сарком детского возраста и FNCLCC для сарком взрослого возраста, см. Приложения 24.7 и 24.8) имеют многочисленные ограничения, связанные с их низкой воспроизводимостью и высокой частотой ошибок.

Обе системы, то есть POG и FNCLCC, будут проспективно оцениваться патоморфологическими экспертными центрами с точки зрения их прогностической ценности. Хотя оценка степени злокачественности опухоли не повлияет на стратификацию терапии в рамках данных инструкций, эта оценка важна для дальнейшего совершенствования риск-адаптированной терапии при не-РМС-подобных опухолях.

детского возраста. Такое совершенствование является одной из целей текущего исследования.

Обычно считается, что не-PMС-подобные опухоли обладают умеренной или низкой чувствительностью к химиотерапии. Поэтому хирургическое лечение (\pm лучевая терапия) является основой лечения и важным фактором стратификации. Качество операции играет ключевую роль, и пациентов с мягкоткаными саркомами рекомендуется направлять для местного лечения в специализированные центры, предпочтительно еще до проведения биопсии.

Исследовательский центр CWS (см. раздел 1.2.1) предоставляет консультативные услуги для пациентов детского возраста с не-PMС-подобными опухолями, зарегистрированных в CWS SoTiSaR. Ввиду редкости этих опухолей в детском возрасте и гетерогенности их биологического поведения настоятельно рекомендуется консультация в исследовательском центре CWS *до* начала лечения в каждом случае не-PMС-подобных опухолей.

К группе НРПО принадлежат следующие опухоли:

Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (AFH, АФГ)

Альвеолярная мягкотканная саркома (ASPS, АМГТС)

Хордома (CHORD)

Светлоклеточная саркома (CCS, СКС)

Выбухающая дерматофибросаркома (DFSP, ВДФС, см. главу 14)

Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль (DSRCT, ДМКО)

Внекостная хондросаркома (ECS, ВХС;

включая мезенхимальную (MesCS) и миксоидную хондросаркому (МухС))**

Эпителиоидная саркома (ES, ЭС)

Эмбриональная саркома печени (ESL, ЭСП) (лечение должно быть как при PMС)

Эндометриальная стромальная саркома (ESS, ЭСС)

Фибросаркома (FS, ФС; см. также ниже: инфантильная фибросаркома)**

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST, ГИСО, см. главу 14)

Гигантоклеточная опухоль, внекостная (GCT, ГКО)

Воспалительная миофибробластическая опухоль (IMFT, ВМФО) и саркома (IMFS, ВМФС)

Ювенильная фиброма носоглотки (JNF, ЮФН; см. фиброматозы – глава 12)

Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности (LGFMS, ФМСНЗ)

Лейомиосаркома (LMS, ЛМС)

Липосаркома (LPS, ЛПС)

Миофибробластическая саркома (MFS, МФС)

Злокачественная фиброзная гистиоцитома (MFH, ЗФГ)

Злокачественная мезенхимальная опухоль (MMM, ЗММ)

Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (MPNST, ЗООПН; также нейрофибросаркома (NFS, НФС) или злокачественная шваннома)**

Злокачественная рабдоидная опухоль (MRT, ЗРО)

Микофибросаркома (MYX, МИКС)

ПЕКома (ПЕС, ПЕК)

Плевропульмональная бластома (PPB, ППБ, см. главу 13)

Плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль (PFT, ПФО)

Меланотическая нейроэктодермальная опухоль детского возраста (опухоль retinal anlage, RAT)

Сосудистые опухоли (VS),

такие как гемангиоэндотелиома (HE, ГЭ), гемангиоперицитома (HP, ГП), ангиосаркома (AS, АС)

-> Инфантильная фибросаркома (сFS, вФС, см. раздел 9.5)

-> Мио-/фиброматозы (см. главу 12)

Подробнее см. раздел 15.4:

(**ранее CWS группа C, считающаяся нечувствительной к химиотерапии)

Проекты, относящиеся к специфическим гистотипам

- 1) При **плевропульмональной бластеме (РРВ, ППБ)** лечение должно проводиться в рамках группы высокого риска. Исследовательская группа CWS сотрудничает с **Международным регистром РРВ** с целью разработки международных инструкций по диагностике и терапии этих редких и прогностически неблагоприятных опухолей (координатор Dr. Sylvia **Kirsch**, Штутгарт, см. главу 13).
- 2) **Гастроинтестинальная стромальная опухоль и взрывающаяся дерматофибросаркома** также могут регистрироваться в CWS SoTiSaR. Были начаты работы по проекту (в сотрудничестве с AIO DGOH – профессор Dr. Peter **Reichard**, Берлин) с целью исследовать биологию и разработать стратегии терапии этих опухолей в детском возрасте (координатор – Dr. Martin **Benesch**, Грац; см. главу 14).

9.2. РИСК-СТРАТИФИКАЦИЯ ДЛЯ «НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ» ОПУХОЛЕЙ (НРПО)

В нижеприведенной таблице описана риск-стратификация не-РМС-подобных опухолей в соответствии с их гистологией, состоянием лимфоузлов, послеоперационной стадией (группа IRS) и размером опухоли.

Таблица 33. Риск-стратификация для НРПО (согласно протоколу CWS-2002-P)

Группа риска	Гистология	Статус л/у	Группа IRS	Исходный размер опухоли
Низкий	Любая (кроме ЗРО и ДМКО)*	N0	I	≤ 5 см
Стандартный	Любая (кроме ЗРО и ДМКО)*	N0	I	> 5 см ¹
		N0	II	Любой
		N0	III	≤ 5 см ²
Высокий	ЗРО / ДМКО*	N0 / N1	I, II, III	Любой
	Любая	N0	III	> 5 см
	Любая	N1	II, III	Любой
Очень высокий	Любая	N0 / N1	IV	Любой ³

* **ЗРО** (злокачественная рабдоидная опухоль), **ДМКО** (десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль): лечение в рамках группы **высокого риска**.

¹ Исключение: для типичных опухолей низкой степени злокачественности (степени 1), > 5 см, из группы IRS I лечение должно проводиться в рамках группы **низкого риска**.

² Исключение: для опухолей высокой степени злокачественности (степень 2 или 3), ≤ 5 см, из группы IRS III лечение должно проводиться в рамках группы **высокого риска**.

³ По поводу лечения мягкотканых сарком стадии IV см. главу 10.

В соответствии с группой риска лечение НРПО будет состоять только из хирургического вмешательства (низкий риск), его сочетания с лучевой терапией (стандартный риск) и дополнительной химиотерапии VAIA III (высокий риск). Подробности приведены ниже.

Таблица 34. Терапия НРПО

[схема – см. оригинал]

¹ Доза для гиперфракционированного, ускоренного облучения.

² Доза для конвенционального фракционированного облучения.

По поводу пациентов с метастазами (НРПО, группа очень высокого риска) см. инструкции по лечению опухолей стадии IV, глава 10.

9.2.1. НРПО, группа низкого риска

Пациенты из группы низкого риска не нуждаются в дальнейшем местном или системном лечении, но настоятельно рекомендуется тщательное и регулярное последующее наблюдение через небольшие интервалы времени.

9.2.2. НРПО, группа стандартного риска

Все пациенты в группе стандартного риска должны получать облучение. *Исключение:* у пациентов с типичными опухолями низкой степени злокачественности (степень 1), > 5 см, из группы IRS I без облучения можно обойтись. Подробности о лучевой терапии см. в разделе 19.2.3. Роль адъювантной химиотерапии в этой группе риска остается неясной; ее следует оценить в ходе рандомизированных испытаний. Поэтому применение химиотерапии в общем случае не рекомендуется в данных инструкциях. *Исключение:* пациенты с НРПО высокой степени злокачественности (степень 2-3) и группой IRS III должны получать лечение в рамках группы высокого риска.

9.2.3. НРПО, группа высокого риска

Пациенты из этой группы должны получать адъювантную или неоадъювантную химиотерапию VAIA III. Подробности см. ниже. Этим пациентам явным образом показана лучевая терапия для локального контроля опухоли; дозы подробно описаны в разделе 19.2.3.

9.2.4. НРПО, группа очень высокого риска

Пациенты с первично-метастатическими не-РМС-подобными опухолями (стадия IV) должны получать терапию для стадии IV независимо от других фактором риска (см. главу 1).

9.3. ЛЕЧЕНИЕ

Местное лечение:

Решение о местном лечении соответствует общим рекомендациям для локализованных мягкотканых сарком. См. подробные рекомендации в разделах 1.9.1, 1, 1 и 1.

Операция: Операция является основой лечения для локального контроля опухоли при НРПО. Следует рассматривать и тщательно планировать возможность широкой резекции опухоли в сочетании с ранней реконструкцией. Особое внимание следует уделить установлению полноты резекции (R0). Первичная резекция R1 в сочетании с последующей лучевой терапией может оказаться единственным возможным подходом к лечению при НРПО; это зависит от размера и локализации опухоли. Опухоли, которые изначально являлись нерезектабельными и не демонстрируют ответа на химиотерапию, обычно требуют радикальной резекции, даже если такая операция приводит к нарушению функций или к инвалидизации («операция спасения»). Настоятельно рекомендуется

внимательное рассмотрение рисков и преимуществ таких радикальных хирургических мер и их обсуждение с пациентом и его/ее родителями или опекунами. Радикальное иссечение лимфоузлов обычно не показано (см. дальнейшие инструкции в разделах 18.3.4, 18.7, 18.8 и 19.2.5).

Лучевая терапия: Облучение не-РМС-подобных опухолей зависит главным образом от послеоперационной стадии (группа IRS), возраста пациента и исходного размера опухоли. Пациенты из группы низкого риска (размер опухоли ≤ 5 см и полная резекция опухоли, группа IRS I) не должны получать облучение. Пациенты с максимальным диаметром опухоли > 5 см должны быть облучены независимо от статуса первичной резекции (R0 или R1). *Исключение: при резекции R0 и при опухолях низкой степени злокачественности (степень 1) размером больше 5 см можно обойтись без лучевой терапии.* Пациентам с инициальной группой IRS III лучевая терапия показана до или после отложенной операции (см. раздел 1.9.1 по поводу решения о методах локального контроля).

Химиотерапия:

Только пациенты с НРПО из группы высокого риска получают химиотерапию VAIA III. Лечение состоит из чередующихся курсов ифосфамида, винкристина, адриамицина (I^2VAd); ифосфамида, винкристина и актиномицина D (I^2VA); а затем снова I^2VAd . Так проводится 6 курсов, за которыми следует 3 курса только I^2VA (схема лечения VAIA III). Интервал между курсами составляет 3 недели, а продолжительность химиотерапии – 25 недель. Местное лечение (лучевая терапия + операция) проводится на 13 неделе (как минимум после 4-го курса).

Таблица 35. План лечения для НРПО группы высокого риска

(та же схема, что и для РМС группы очень высокого риска)

[схема – см. оригинал]

*Актиномицин D или адриамицин можно вводить за 2-3 недели до лучевой терапии, но в ходе лучевой терапии его следует исключить (неделя 16). Необходима осторожность при введении актиномицина D на неделе 19.

▲ повторная радиологическая оценка опухоли.

● ВМА = аспирация костного мозга.

Курс I^2VAd

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I^2VAd . Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I^2VAd (максимальная разовая доза 2 мг). Курс 1: интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 2 и 3.

Адриамицин (ADR): 40 мг/м² адриамицина в виде **двух** отдельных в/в инфузий (2 x 20 мг/м²/сут – 3-часовые инфузии с интервалами 8–12 часов) в дни 1 и 2 каждого курса I^2VAd .

Таблица 36. Курс терапии I^2VAd

День	Ифосфамид	Винкристин	Адриамицин	Месна	Дата
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	2 x 20 мг/м ²	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²		2 x 20 мг/м ²	3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	

8		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 1) 1.5 мг/м ² (курсы 3, 4 и 6)	80 мг/м ²		

Курс I²VA

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1 и 2 каждого курса I²VA. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг). Курс 2: интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 5 и 6.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции в день 1 каждого курса I²VA (максимальная разовая доза 2 мг).

Таблица 37. Курс терапии I²VA

День	Ифосфамид	Винкристин	Актиномицин D	Месна	Дата
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²			3000 мг/м ²	
3				3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!			
Итого	6000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 2) 1.5 мг/м ² (курсы 5,7,8,9)	1.5 мг/м ²		

9.4. ПОВТОРНАЯ ОЦЕНКА ОПУХОЛИ И РЕШЕНИЕ ПО ПОВОДУ ТЕРАПИИ

После первых трех курсов химиотерапии (неделя 9) производится радиологическая оценка состояния опухоли. В этот момент принимается решение о дальнейшей терапии и происходит ее планирование (см. раздел 1.9.1 по поводу принятия решения о локальном контроле). Опухоли, которые изначально являлись нерезектабельными и не ответили на химиотерапию, обычно требуют радикальной резекции, даже если это означает нарушение функций или инвалидизацию («операция спасения»). Обратите внимание, что для не-РМС-подобных опухолей с сомнительной химиочувствительностью может быть необходимой более ранняя повторная оценка состояния опухоли.

Вторая оценка состояния опухоли должна производиться после 6–7 курсов химиотерапии (неделя 18). После 9 курсов химиотерапии (окончание стандартного лечения) следует провести третью оценку.

9.5. ЛОКАЛИЗОВАННАЯ ИНФАНТИЛЬНАЯ И ВРОЖДЕННАЯ ФИБРОСАРКОМА

Так называемая инфантильная фибросаркома – наиболее часто встречающаяся не-РМС-подобная опухоль у детей младше 1 года. Ее клинические характеристики варьируют: может наблюдаться как изначально быстрый рост, так и индолентное развитие. Метастатическое распространение встречается нечасто (1–13%), но возможны местные рецидивы после лечения только путем хирургической операции (17–43%). Название «инфантильная» (то есть младенческая) для этой фибросаркомы не совсем верно, потому что связанные с этой болезнью лучший прогноз и хромосомные изменения встречаются и у более старших детей, приблизительно до возраста 5 лет. Были описаны случаи спонтанной регрессии, особенно при врожденной фибросаркоме (которая определяется как фибросаркома у пациентов младше 3 месяцев). Общий прогноз хороший, с выживаемостью 80–100%⁵⁶. Существует определенная транслокация $t(12;15)(p13;q26)$, ассоциирующаяся с инфантильной фибросаркомой и морфологически сходной с ней клеточной мезобластической нефромой. Подробнее о патоморфологических характеристиках см. раздел 15.4.

9.5.1. Местное лечение

Операция: Хирургическое вмешательство является основой лечения, и широкая резекция представляет собой адекватную стратегию для большинства пациентов. Однако инфантильная фибросаркома обычно считается химиочувствительной опухолью (можно достичь полной ремиссии только за счет химиотерапии). Поэтому первичная операция должна проводиться только тогда, когда она нацелена на полную резекцию (R0) и не влечет за собой инвалидизацию или нарушение функции. Первичное повторное удаление требуется в случае неполноты первоначальной операции (R1 или даже R2) или же в случае неверного исходного диагноза.

Так как сообщалось, что процент выживаемости после локальных рецидивов превышает 80%, использование только оперативного лечения может быть сочтено целесообразным не только для пациентов, для которых была достигнута полная резекция (гистологически «чистые» края), но и для пациентов группы IRS II.

Лучевая терапия: С учетом типичного возраста пациентов лучевая терапия обычно не рекомендуется.

9.5.2. Химиотерапия

Неoadъювантная химиотерапия рекомендуется в случае первично-нерезектабельных опухолей с целью добиться уменьшения их размеров и затем провести консервативную операцию. Однако адъювантная химиотерапия после макроскопической резекции не является общепринятой^{57,58}.

Режимы химиотерапии, чаще всего используемые по всему миру, – VA или VAC (см. разделы 7.2 и 12.1.3), в то время как в Европе дополнительно используется IVA (см. раздел 7.3). Лечение необходимо индивидуально адаптировать в зависимости от клинического состояния пациента и функции органов. Необходимо рассмотреть и обсудить с пациентом/родителями/опекунами риски и преимущества терапии, а также побочные эффекты.

- Ввиду возможности спонтанной регрессии при врожденной фибросаркоме можно рассмотреть применение выжидательной (“wait and see”) тактики с тщательной мониторингом хода болезни. Так как ребенок растет, это может облегчить последующее проведение операции. В случае прогрессии необходимо начать химиотерапию (см. главу 0 по поводу модификации дозировок).
- Пациенты более старшего возраста (> 3 месяцев) с первично-нерезектабельной инфантильной фибросаркомой должны получать химиотерапию, чтобы более

существенно уменьшить размер опухоли и облегчить проведение операции (предпочтительно резекции R0).

Если ответ недостаточен для того, чтобы можно было провести консервативную операцию (но при этом очевидно уменьшение исходной опухоли), то можно рассмотреть возможность дополнительного лечения (например, добавления антрациклинов). Условия проведения химиотерапии соответствуют общим рекомендациям (см. главу 1). Следующая схема поможет принять решение по поводу лечения врожденной и инфантильной фибросаркомы.

Таблица 38. Рекомендации по лечению врожденной и инфантильной фибросаркомы
[см. также оригинал]



10. МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ ОПУХОЛЬ – СТАДИЯ IV

Обратите внимание:

Пациенты с РМС-подобными опухолями (эРМС, аРМС, РМС, СинСар, внекостной СЮ/пПНЭО, недифференцированной саркомой) и метастазами могут также принять участие в клинических или экспериментальных исследованиях. См. раздел 1.8, домашнюю страницу CWS или обращайтесь в Исследовательский центр CWS за дальнейшей информацией.

Пациенты с метастазировавшими мягкотканными опухолями, вне зависимости от всех прочих параметров (таких как гистология опухоли, местоположение первичной опухоли, размер опухоли или возраст пациента), должны получать лечение согласно нижеследующим инструкциям, основанным на протоколе HD-CWS 96 и европейском протоколе MMT-89/91 с терапией CEVAIE и поддерживающей терапией O-TIE^{24,59}.

Известно, что для пациентов с метастатической мягкотканной опухолью в возрасте старше 10 лет и/или с метастазами в кости/костный мозг прогноз заболевания очень плохой (см. раздел 3.5); для них следует рассмотреть возможность применения

экспериментальных терапевтических подходов, исследующихся в настоящее время. См. раздел 1.8, домашнюю страницу CWS или обращайтесь в Исследовательский центр CWS за дальнейшей информацией.

10.1. ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ

Таблица 39. План лечения для пациентов стадии IV с метастатической опухолью (CEVAIE)

[схема – см. оригинал]

* Актиномицин D или эпирубицин можно вводить за 2-3 недели до лучевой терапии, но в ходе лучевой терапии его следует исключить (неделя 16). Во время лучевой терапии актиномицин D можно заменить этопозидом. Необходима осторожность при введении актиномицина D на неделе 19.

▲ повторная радиологическая оценка опухоли.

● ВМА = аспирация костного мозга.

○ Обязательна для пациентов с цитологически определяемым поражением костного мозга; может проводиться или не проводиться у пациентов, участвующих в исследовании минимальной метастатической/резидуальной болезни – см. раздел 16.4.

10.2. ХИМИОТЕРАПИЯ

10.2.1. CEVAIE

Интенсивная химиотерапия (CEVAIE) состоит из 9 чередующихся курсов ифосфамида, винкристина, актиномицина D (I³VA); карбоплатина, эпирубицина, винкристина (CEV); и ифосфамида, винкристина, этопозиды (I³VE). Интервал между курсами составляет 3 недели, а общая продолжительность интенсивной химиотерапии – 25 недель.

По поводу условий начала химиотерапии и модификаций дозировок см. главу 17.

Курс I³VA

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1, 2 и 3 каждого курса I³VA. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I³VA (максимальная разовая доза 2 мг). Курс 1: интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 2 и 3.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² актиномицина D вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции в день 1 каждого курса I³VA (максимальная разовая доза 2 мг).

Таблица 40. Курс терапии I³VA

День	Ифосфамид	Винкристин	Актиномицин D	Месна	Дата
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	1.5 мг/м ² в/в болюс	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²			3000 мг/м ²	
3	3000 мг/м ²			3000 мг/м ²	
8		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			
15		1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 1!			
Итого	9000 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 1)	1.5 мг/м ²		

		1.5 мг/м ² (курсы 4 и 7)			
--	--	-------------------------------------	--	--	--

Курс CEV

Карбоплатин (CARBO): 500 мг/м² карбоплатина в 200 мл/м² 5% раствора декстрозы вводится в виде 1-часовой в/в инфузии в день 1 каждого курса CEV.

Эпирубицин (EPI): 150 мг/м² эпирубицина в 5% растворе декстрозы вводится в виде 6-часовой в/в инфузии в день 1 каждого курса CEV – после введения карбоплатина.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной в/в инъекции в день 1 каждого курса CEV (максимальная разовая доза 2 мг). Курс 2: интенсификация благодаря дополнительному введению 1.5 мг/м² VCR в 1-й день недель 5 и 6.

Таблица 41. Курс терапии CEV

День	Карбоплатин	Эпирубицин	Винкристин	Дата
1	500 мг/м ² в/в	150 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	
8			1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!	
15			1.5 мг/м ² в/в болюс Только курс 2!	
Итого	500 мг/м ²	150 мг/м ²	4.5 мг/м ² (курс 2) 1.5 мг/м ² (курсы 5 и 8)	

Курс I³VE

Ифосфамид (IFO): 3000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1, 2 и 3 каждого курса I³VE. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12-48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24-48 ч после введения IFO.

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² винкристина вводится в виде единичной болюсной инъекции в день 1 каждого курса I³VE (максимальная разовая доза 2 мг).

Этопозид (ETO): 150 мг/м² этопозид вводится в виде 2–4-часовой в/в инъекции в дни 1, 2 и 3 каждого курса I³VE.

Таблица 42. Курс терапии I³VE

День	Ифосфамид	Винкристин	Этопозид	Месна	Дата
1	3000 мг/м ²	1.5 мг/м ² в/в болюс	150 мг/м ² в/в	3000 мг/м ²	
2	3000 мг/м ²		150 мг/м ² в/в	3000 мг/м ²	
3	3000 мг/м ²		150 мг/м ² в/в	3000 мг/м ²	
Итого	9000 мг/м ²	1.5 мг/м ²	450 мг/м ²		

По поводу интратекальной химиотерапии в случае параменнгеальных опухолей с распространением опухолевых клеток в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) см. раздел 17.1.5.

10.2.2. Пероральная поддерживающая терапия О-Т/Е (трофосфамид / идарубицин / этопозид)

После 3 циклов CEVAIE и местного лечения пациенты в полной ремиссии могут также получать пероральную поддерживающую терапию в течение еще полугода. Эта терапия состоит из чередующегося приема трофосфамида/идарубицина и трофосфамида/

этопозида. Может быть проведено максимум 8 курсов (каждый длительностью 3 недели); при этом общая продолжительность терапии составляет 24 недели.

Перед началом поддерживающей терапии проводятся следующие клинические и лабораторные исследования:

- Подробное физикальное обследование
- Общий анализ крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты)
- Сывороточный креатинин, электролиты, печеночные пробы
- Общий анализ мочи
- Мониторинг нефротоксичности (см. Приложение)
- Повторное стадирование в конце терапии CEVAIE для подтверждения достижения полной ремиссии.

Условия начала и прекращения поддерживающей терапии:

Не следует начинать курсы химиотерапии согласно данному протоколу, если не выполнены следующие условия:

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

Терапия корректируется в зависимости от клинического состояния, функции органов и результатов анализов крови (например, от функции сердца или нейтропении), чтобы сократить необходимость в стационарном лечении. При уровне лейкоцитов < 1500/мкл (и/или АЧН < 500/мкл) или тромбоцитов < 50 000/мкл: прервать терапию!

Контроль в ходе поддерживающей терапии:

- Регулярные анализы мочи с использованием индикаторных полосок, производимые пациентом/родителями/опекуном (дважды в неделю).
- Общий анализ крови: по крайней мере раз в неделю.
- Регулярные клинические осмотры с документированием результатов.
- Дополнительные исследования в случае клинических показаний к ним.

Таблица 43. План лечения для пероральной поддерживающей терапии О-ТІЕ

[схема – см. оригинал]

Курс О-ТІ

Трофосфамид (TRO): 150 мг/м² трофосфамида в день перорально, с разделением на две дозы в день, в дни с 1 по 10.

Идарубицин (IDA): 5 мг/м² идарубицина в день перорально, по утрам, в дни 1, 4, 7 и 10.

[схема – см. оригинал]

Курс О-ТЕ

Трофосфамид (TRO): 150 мг/м² трофосфамида в день перорально, с разделением на две дозы в день, в дни с 1 по 10.

Этопозид (ЕТО): 50 мг/м² этопозид в день перорально, с разделением на 2 дозы в день, в дни с 1 по 10.

[схема – см. оригинал]

10.3. МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Необходим тщательный мониторинг ответа на химиотерапию. Настоятельно рекомендуется полная клиническая и радиологическая оценка местоположения первичной опухоли и метастатических очагов как минимум после 3 курсов химиотерапии (неделя 9). Решение о методах локального контроля должно приниматься индивидуально, принимая во внимание ответ на химиотерапию, клинический статус и цель лечения (шанс на излечение).

Местное лечение первичной опухоли и всех прочих очагов поражения у пациентов со стадией IV должно соответствовать инструкциям по местному лечению локализованных мягкотканых опухолей. Метастатические очаги, местное лечение которых возможно, требуют той же тщательности и полноты лечения, что и первичная опухоль, учитывая куративную или паллиативную цель терапии. См. подробные рекомендации по поводу хирургического лечения, лучевой терапии, а также рекомендации для конкретных анатомических локализаций в гл. 18, 19 и 20. Местное лечение (лучевая терапия + операция) проводится на неделе 13 (как минимум после 4-го курса).

Операция: Циторедуктивная (debulking) операция не рекомендуется, за исключением случаев, когда она необходима по жизненным показаниям. Операция на первичной опухоли должна быть консервативной; при этом первоначально избегают инвалидизирующих операций или хирургических мер, ведущих к функциональным нарушениям. В конце лечения может понадобиться операция для оценки или достижения локального контроля после химиотерапии ± лучевой терапии. В этот момент времени в некоторых случаях приходится рассматривать вариант с инвалидизирующей операцией («операция спасения»).

При подозрении на метастатические очаги поражения следует выяснить их природу путем биопсии. Метастатические очаги не требуют первичной операции, кроме случаев, когда она необходима по жизненным показаниям. Их можно без серьезного ущерба удалить после ответа на неoadъювантную терапию, если это реально. В обычных случаях радикальное иссечение лимфоузлов не показано. По поводу дальнейших указаний см. разделы 18.3.4, 18.7, 18.8 и 19.2.5.

Лучевая терапия: Облучение первичного очага и метастазов может проводиться до или после операции. Получаемые дозы различаются в зависимости от ответа на химиотерапию и результатов отложенной операции. По поводу облучения лимфоузлов см. раздел 19.2.5. Лучевая терапия может сыграть важную роль при локализации опухолей с невозможностью хирургического доступа – например, при костных метастазах или при легочных метастазах внекостной СЮ/пПНЭО или синовиальной саркомы. Лучевая терапия должна проводиться параллельно с 5-м курсом химиотерапии (неделя 13). Рекомендации для пациентов младше 3 лет приведены в разделе 19.6. Во время лучевой терапии необходимо внести коррективы в режим химиотерапии; особенно это касается введения актиномицина D (см. раздел 19.5).

11. ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕЦИДИВЕ

11.1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

У пациентов с РМС плохой ответ на инициальную химиотерапию (3 курса), как уже отмечалось в исследованиях CWS-81 и -86, коррелирует с плохим прогнозом. Такие же

данные были собраны для пациентов с РМС-подобными и не-РМС-подобными опухолями. В целом при плохом ответе или рецидиве рекомендуется связаться с Исследовательским центром CWS, чтобы получить индивидуальные рекомендации по лечению.

Следует рассмотреть возможность проведения терапии второй линии для пациентов со следующими признаками:

- Стабилизация заболевания (SD: сокращение размера опухоли < 33%) или
- Прогрессия заболевания (PD: возрастание объема любого измеримого очага поражения на > 40% или площади на > 25%, или же появление новых очагов), наблюдаемая при первой оценке ответа.

В некоторых случаях пациенты с незначительным частичным ответом (сокращение объема опухоли > 33%, но < 66%) могут быть кандидатами на терапию второй линии (например, сокращение объема опухоли < 50%). В настоящее время ведение пациентов с признаками плохого ответа на инициальную химиотерапию включает в себя следующие меры:

- Применение препаратов, ранее не использовавшихся. Необходим контроль кумулятивных доз уже введенных препаратов и переносимости препаратов пациентом.
- Более раннее и более агрессивное местное лечение (операция и лучевая терапия). В особенности следует рассмотреть возможность более радикальной и даже инвалидизирующей операции, при этом тщательно взвешивая соотношение рисков и возможных преимуществ.

Сходные принципы относятся к ведению пациентов с рецидивом.

Таблица 44. Предложение по лечению пациентов с неудовлетворительным ответом на инициальную химиотерапию или с рецидивом

Ответ	Использованная ХТ	ХТ второй линии	Местное лечение	Примечания
Прогрессия заболевания	Любая	Прекращение ХТ	<ul style="list-style-type: none"> ► Радикальная, при необходимости инвалидизирующая резекция ► В случае R1 последующая ЛТ 	Может ли пациент быть включен в текущие испытания фазы II/III?
Стабилизация (SD), прогрессия (PD), сокращение объема опухоли < 50% или рецидив	VA	VAIA III	► Радикальная операция /ЛТ	1, 2, 3
	IVA	CEVAIE, VAIA III	► Радикальная операция /ЛТ	1, 2, 3
	VAIA	ХТ второй линии или CEVAIE при ответе < 50%	► Радикальная операция /ЛТ	1, 2, 3
	CEVAIE	Можно рассмотреть участие в текущих испытаниях фазы II/III	► Обсудить использование радикальной операции/ЛТ с паллиативной целью	1, 2, 3

Необходимо учитывать кумулятивную токсичность предшествующей терапии!

¹ Для рецидивировавших пациентов с неблагоприятным прогнозом следует рассмотреть возможность применения новых препаратов и терапевтических методов, в настоящее время проходящих клиническую оценку в ходе испытаний фазы I-II.

² В индивидуальном порядке может рассматриваться вариант терапии второй линии в соответствии с исследованием CWS-2002-P. За дальнейшей информацией обращаться в исследовательский центр.

³ Альтернативой может служить гипертермия, продемонстрировавшая хорошие результаты на определенной группе пациентов⁶⁰. Информация может быть предоставлена доктором R. Wessalowski, Дюссельдорф, Германия (адрес см. в разделе 12.1.4).

Прогрессия заболевания:

Следует рассмотреть прекращение химиотерапии и немедленное проведение местного лечения. По возможности следует стремиться к радикальной резекции. Может быть неизбежной инвалидизирующая операция. Пациенты, для которых невозможно радикальное местное лечение, могут удовлетворять условиям участия в текущих исследованиях фазы II-III в Европе. За дальнейшей информацией обращаться в исследовательский центр CWS.

Стабилизация заболевания:

Объем операции и необходимость инвалидизирующих процедур рассматриваются индивидуально. Может быть целесообразно проведение химиотерапии второй линии до осуществления мер по локальному контролю, если возможна только резекция R2 или если резекция вообще невозможна из-за неоправданного риска для жизненно важных структур. Более того, терапия второй линии может оказаться допустимой для пациентов младшего возраста, для которых местное лечение считается излишне токсичным или невозможным. Необходима оценка ответа опухоли после как минимум 2 курсов терапии второй линии, чтобы решить, является ли опухоль резектабельной к этому моменту времени.

В случае ответа на терапию второй линии с сокращением объема опухоли на > 50% следует по возможности провести резекцию. Важно сочетание с лучевой терапией, и химиотерапия должна быть продолжена.

Если уменьшение опухоли составило < 50% и все еще остается шанс на излечивающие меры, показано радикальное хирургическое вмешательство. Вопрос о комбинации с лучевой терапией и особенно о продолжении химиотерапии решается индивидуально с учетом остаточной опухоли, локализации, возраста пациента и кумулятивной токсичности.

Обратите внимание:

Важную роль играет ранняя и тщательная оценка ответа на терапию второй линии!

Рецидив:

Долговременный прогноз для большинства пациентов с рецидивировавшим заболеванием является сдержанным. Наиболее благоприятен прогноз для детей, у которых изначально была локализованная опухоль небольшого размера с благоприятной гистологией (например, эМРС) и в случаях локорегионального рецидива⁴². Благоприятную прогностическую роль также играет более долгое время, прошедшее до момента рецидива⁶¹. Выживаемость среди таких пациентов составляет около 40%, но большинство остальных детей с рецидивами имеют очень плохой прогноз^{43,62}. Поэтому выбор дальнейшего лечения зависит от многих факторов, включая местоположение рецидива и предшествующее лечение, а также от личного решения пациента. Исследовательский центр CWS предоставляет консультации в случае регистрации в CWS SoTiSaR.

11.2. ХИМИОТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Химиотерапия второй линии, рекомендуемая в данном протоколе, основана на результатах клинического испытания CWS/CESS Rez 91⁶². После двух курсов карбоплатина/этопозид проводится один курс ифосфамида/этопозид. Впоследствии проводится третий курс карбоплатина/этопозид. Лечение завершается двумя курсами карбоплатина/ифосфамида. В индивидуальном порядке может также рассматриваться терапия в соответствии с CWS-2002-P.

Условия начала химиотерапии соответствуют общим рекомендациям (см. главу 1).

Таблица 45. План лечения для терапии второй линии

[схема – см. оригинал]

▲ повторная радиологическая оценка опухоли.

● ВМА = аспирация костного мозга.

Курс А

Карбоплатин (CARBO): 150 мг/м²/сут карбоплатина вводится в виде 1-часовой в/в инфузии в дни 1, 2, 3 и 4. Гидратация 3000 мл/м²/сут и замещение электролитов.

Этопозид (ETO): 150 мг/м²/сут этопозид вводится в виде 1-часовой в/в инфузии в дни 1, 2, 3 и 4. Гидратация 3000 мл/м²/сут и замещение электролитов.

[схема – см. оригинал]

Курс В

Ифосфамид (IFO): 2000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1, 2, 3 и 4. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени 48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 48 ч после введения IFO.

Этопозид (ETO): 150 мг/м²/сут этопозид вводится в виде 1-часовой в/в инфузии в дни 1, 2, 3 и 4. Гидратация 3000 мл/м²/сут и замещение электролитов.

[схема – см. оригинал]

Курс С

Карбоплатин (CARBO): 150 мг/м²/сут карбоплатина вводится в виде 1-часовой в/в инфузии в дни 1, 2, 3 и 4. Гидратация 3000 мл/м²/сут и замещение электролитов.

Ифосфамид (IFO): 2000 мг/м² ифосфамида вводится в виде 3-часовой в/в инфузии в дни 1, 2, 3 и 4. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени 48 ч после окончания инфузии IFO. 20% всей дозы месны должно даваться в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация по меньшей мере 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 48 ч после введения IFO.

[схема – см. оригинал]

11.3. МОДИФИКАЦИИ ДОЗИРОВОК И ЛЕЧЕНИЯ

В случае тяжелого сепсиса с уровнем нейтрофилов < 500/мкл следует учесть возможность редукции доз препаратов в следующих курсах:

- Курс А: 25% редукция дозы этопозид,
- Курс В: 25% редукция дозы ифосфамида,

- Курс С: 25% редукция дозы ифосфамида.

В случае возникновения **серьезных побочных эффектов**:

1. Ифосфамид:

Нефротоксичность (серьезная тубулопатия) или серьезная ЦНС-токсичность: заменить ИФО на СУС, 4 x 250–300 мг/м²/сут в виде одночасовой инфузии.

2. Этопозид:

Тяжелая аллергическая реакция: заменить этопозид на топотекан 4 x 1 мг/м²/сут в виде 4-часовой или 23-часовой инфузии (в зависимости от предпочтительности стационарного или амбулаторного лечения) в составе курса А; заменить в курсе В, только если СУС использован для замены ИФО.

12. ФИБРОМАТОЗ И МИОФИБРОМАТОЗ

В сотрудничестве с Польской рабочей группой по солидным опухолям, координатор: Dr. Jan Godzinski, Вроцлав, Польша.

Фиброматозы представляют собой уникальное множество новообразований с разнообразными гистологическими и прогностическими характеристиками. В целом их можно подразделить на две различные группы:

1. Агрессивные (взрослого типа) фиброматозы (АФ, АФ; см. 12.1)
2. Фиброматозы ювенильного типа (JF, ЮФ; см. 12.2).

Существует огромный разрыв между числом случаев заболевания, зарегистрированных в Регистре детских опухолей г. Киль (Kiel Paediatric Tumour Registry), и числом пациентов, зарегистрированных в исследованиях CWS. Чтобы больше узнать о естественном ходе заболевания и потенциальных вариантах лечения, мы просим регистрировать все случаи в этом исследовании, даже если пациенты не получают никакой терапии.

12.1. АГРЕССИВНЫЙ (ВЗРОСЛОГО ТИПА) ФИБРОМАТОЗ (АФ)

12.1.1. Общие замечания

Агрессивные фиброматозы (АФ, АФ), или фиброматозы взрослого типа, представляют собой группу доброкачественных пролиферативных процессов в фиброзной ткани с промежуточным биологическим поведением. Патогенез считается многофакторным, включая генетическую предрасположенность⁶³⁻⁶⁵, эндокринные факторы⁶⁶ и травмы^{67,68}. В типичном случае болезнь обнаруживается по присутствию безболезненной, медленно растущей, глубоко расположенной опухолевидной массы.

АФ характеризуется инфильтративным врастанием в окружающие структуры, обычно вдоль фасций, апоневрозов и нервно-мышечных пучков. Биологическое поведение АФ весьма гетерогенно. Сообщалось о случаях спонтанной регрессии, что служит основанием для стратегии динамического наблюдения после резекции без «чистых» краев (то есть без уверенности в резекции R0) и индивидуализированного выбора терапии^{69,70}. Однако часто возникают локальные рецидивы, и это представляет собой одну из терапевтических проблем, особенно у детей, среди которых частота рецидивов составляет около 50%. Возможно, такой высокий процент рецидивов отчасти связан с характером роста АФ (диффузный рост при отсутствии псевдокапсулы) и, следовательно, с проблемами в оценке краев опухоли⁷¹⁻⁷⁴. АФ в редких случаях может привести к гибели, если наблюдается инфильтрация жизненно важных структур, но десятилетняя общая выживаемость превышает 90%^{75,76}. В отличие от более агрессивных видов опухолей (например, фибросаркомы), АФ никогда не метастазирует.

Общая частота встречаемости АФ составляет 2–4/1 000 000, причем чаще всего у молодых взрослых; у детей частота ниже⁷⁷⁻⁷⁹. Согласно обзору литературы, АФ головы и шеи встречается у детей более младшего возраста (средний возраст 4 года), чем АФ туловища

и конечностей (средний возраст 8 лет). Сообщалось о связи АФ с семейным аденоматозным полипозом (FAP, САП, синдром Гарднера) и мутациями гена APC на хромосоме 5q21. У пациентов с САП риск развития АФ в 1000 раз выше, чем среди обычного населения, и АФ у них является второй по частоте причиной смерти после колоректальной карциномы^{80,81}. Сообщалось также о более частой встречаемости АФ в семьях, где уже были такие случаи (семейный АФ)⁸²⁻⁸⁴. Однако в исследованиях среди пациентов детского возраста обнаруживается лишь несколько детей с синдромом Гарднера и ни одного случая семейной истории САП⁷⁴.

Эти данные получены на основе малого числа пациентов в исследованиях CWS/ICG и из литературы, где отбор случаев в значительной мере не отражает объективную картину ввиду редкости болезни. Поэтому мы хотели бы, чтобы все пациенты с АФ были зарегистрированы, даже если единственным видом лечения является операция. Только таким образом можно дальше разработать четкую и научно обоснованную схему лечения АФ⁸⁵. Благодаря сотрудничеству с Польской исследовательской группой по солидным опухолям детского возраста (PPSTSG) пациенты в Польше будут получать аналогичное лечение⁸⁶. Обсуждается распространение этих рекомендаций на других членов Европейской исследовательской группы по мягкотканым саркомам детского возраста.

12.1.2. Гистология

Существуют различные подгруппы АФ. Самый важный подтип – так называемый «десмоид» (это слово происходит от греческого *desmos*, что означает «сухожильный тяж», согласно первому сообщению MacFarlane от 1832 г.). Экспертное патоморфологическое исследование принципиально важно для подтверждения диагноза и для того, чтобы отличить АФ от других пролиферативных процессов с участием веретенообразных клеток и с другим, еще более агрессивным биологическим поведением (таких как фибросаркома). Для дифференциальной диагностики в сложных случаях могут быть также полезны молекулярно-биологические исследования – например, обнаружение химерного гена ETV6-NTRK3, который встречается при инфантильной фибросаркоме.

Если дальше классифицировать АФ, то пациенты с десмоидным фиброматозом составляют подавляющее большинство в относительно неселективном исследовании⁷¹. В некоторых исследованиях утверждается, что определенные подтипы АФ демонстрируют характерное биологическое поведение и служат основанием для дальнейшей классификации⁷¹. Однако погрешность отбора, малое число пациентов и гетерогенность биологического поведения АФ оставляют сомнения в том, насколько оправдано такое разделение на подгруппы. АФ «десмоидного типа» характеризуют как более агрессивную форму с более высокой частотой рецидивов. Эти опухоли возникают из фасций, и у детей, в отличие от ситуации со взрослыми, они в основном имеют внеабдоминальную локализацию. Несмотря на такую запутанную терминологию и классификацию, нет сомнений, что десмоиды не обладают характерными чертами, которые бы гистологически отличали бы их от АФ.

12.1.3. Терапия

В настоящее время нет общих рекомендаций по клиническому ведению пациентов-детей с АФ. Чтобы улучшить положение дел, следует регистрировать все случаи фиброматозов в CWS-исследованиях независимо от примененного лечения. Регистрация принципиально важна для разработки научно обоснованных видов терапии этих редких опухолей.

Указания по терапии в рамках данного протокола зависят от гистологического подтипа, локализации, размера опухоли и степени нарушения функций. Настоятельно рекомендуется патоморфологическая экспертиза всех случаев болезни, так как иногда трудно отличить АФ от фибросаркомы. То же самое относится к оценке краев резекции в сложных случаях. Частота рецидивов выше у пациентов с «положительными краями», но примерно у 20% пациентов с резекцией R0 также возникают рецидивы. Это может быть

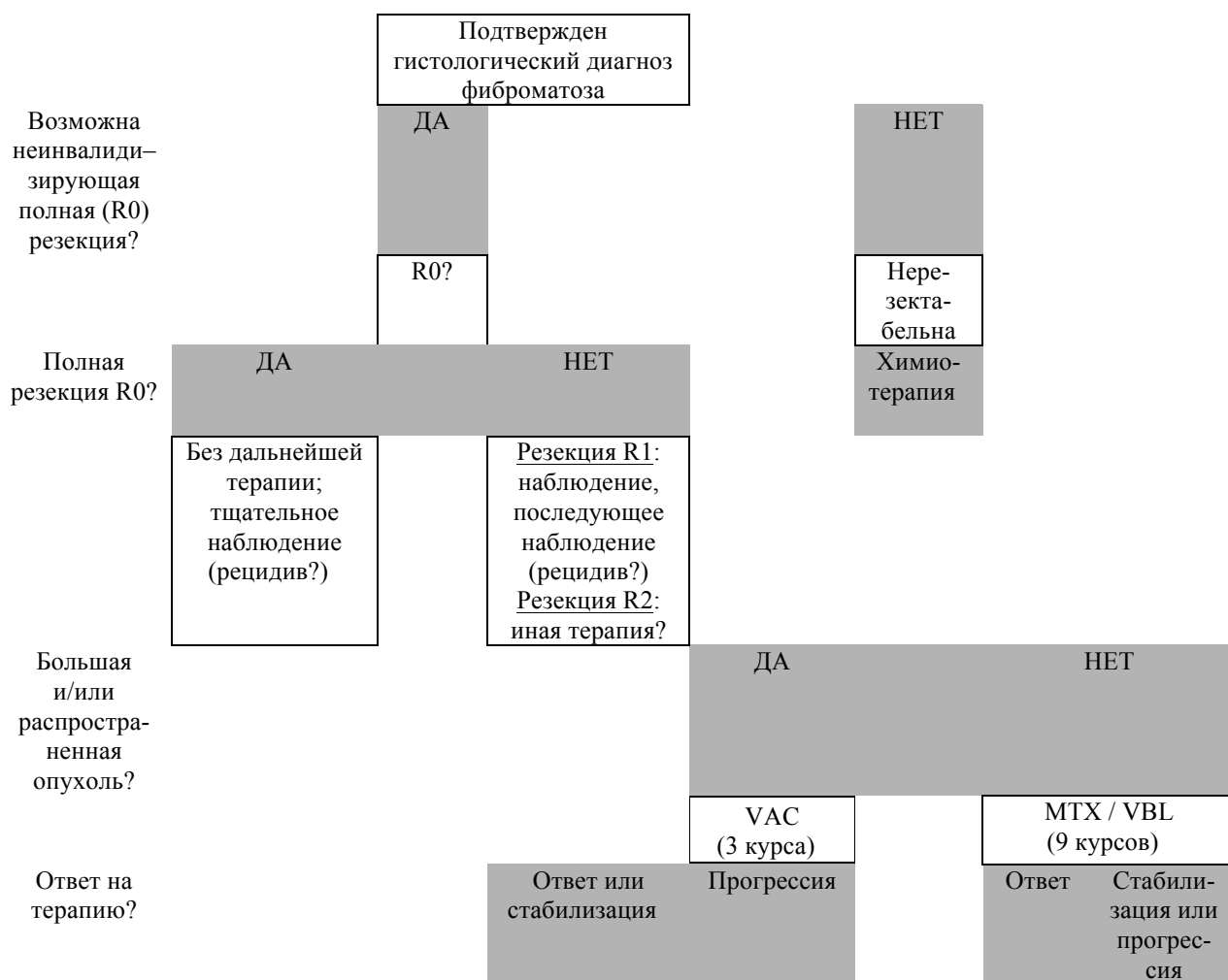
следствием трудностей с классификацией хирургических краев⁷⁴. Необходимо тщательное ведение истории болезни ввиду связи АФ с семейным аденоматозным полипозом.

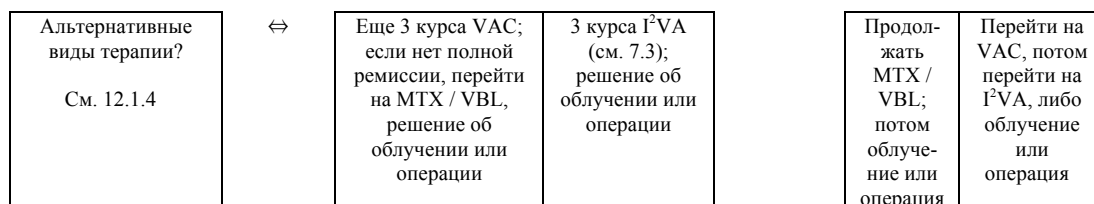
В принципе, полная резекция является методом выбора, если ее можно произвести без инвалидизации пациента и нарушения функций. Но неинвалидизирующая полная резекция недостижима во многих случаях, особенно у детей. Поэтому рекомендуется консультация с исследовательским центром и хирургами-экспертами CWS. В случае нерезектабельности (либо первичной, либо возникновения нерезектабельных рецидивов после первичной резекции без дальнейшей терапии) можно рассматривать эту главу как инструкцию по комбинированной терапии АФ. Но рекомендации только тогда значимы, когда они поддаются оценке. Поэтому все пациенты с АФ должны быть зарегистрированы так же, как пациенты с другими мягкоткаными опухолями в CWS-2006.

Принятие решения по поводу терапии нерезектабельного агрессивного фиброматоза

Первым шагом должна быть биопсия, чтобы подтвердить диагноз посредством патоморфологической экспертизы (см. Рис. 3). Второй шаг – тщательная оценка возможности полной резекции опухоли. Если резекция возможна, она является методом выбора. После макроскопически полной резекции не рекомендуется никакая адъювантная терапия. Если неинвалидизирующая полная резекция невозможна, возможность достичь полной резекции после регрессии опухоли может представиться благодаря системной и/или лучевой терапии. Однако следует помнить, что АФ может очень медленно отвечать на любую терапию и может быть необходимым ее продолжительное применение до момента оценки, в отличие от других мягкотканых опухолей.

Рисунок 3. Схема терапии агрессивного фиброматоза (АФ)





Операция

В целом операция является основным методом лечения АФ, хотя наблюдалась и спонтанная регрессия. Состояние краев после удаления было идентифицировано в качестве единственного значимого прогностического фактора возникновения рецидива при АФ детского возраста⁶⁸.

После того как диагноз «агрессивный фиброматоз» подтвержден патоморфологической экспертизой, вторым и принципиально важным шагом является оценка возможности полной резекции без инвалидизации пациента. Рекомендуются консультации с хирургами CWS, если остаются сомнения по поводу степени резектабельности или же возможных функциональных нарушений после операции. Первичная ампутация или удаление важнейших нервно-сосудистых структур не рекомендуется. Не следует также в качестве первичного вмешательства пытаться использовать «циторедуктивную» (debulking) операцию. Она оправдана только по жизненным показаниям. Если полная (R0) резекция представляется достижимой без инвалидизации, следует попытаться произвести такую резекцию, даже если пациент – очень маленький ребенок. Это предложение основано на том, что резекция R0 позволяет избежать дальнейшей терапии⁸⁶.

Первичная операция. Таким образом, первичная операция должна быть направлена на достижение одной из следующих целей:

- Полная, «неинвалидизирующая» резекция (R0) с широким отступом из здоровых тканей или
- Достижение «стационарного состояния» (то есть угнетение дальнейшего роста без функциональных и косметических нарушений).

Вторичная операция также должна удовлетворять вышеуказанным критериям. Однако если ответ на системную терапию (см. ниже) недостаточен, в исключительных случаях может быть неизбежной инвалидизирующая операция. Во всех случаях перед такой инвалидизирующей операцией следует рассмотреть возможность проведения облучения и альтернативных видов терапии (см. ниже).

Химиотерапия

В исследовании CWS-96 для лечения нерезектабельного АФ в основном использовались винкристин, актиномицин D и циклофосфамид (VAC); был показан хороший ответ на эту терапию. Различные виды полихимиотерапии изучались в основном при лечении взрослых пациентов. Хотя было проведено как минимум 16 неконтролируемых исследований, сравнение результатов затруднено из-за ограниченного числа пациентов (от 5 до 27), погрешности отбора, ретроспективного характера исследований, различия применяемых методов лечения и моментов времени, использованных для оценки ответа. Средняя доля пациентов, ответивших на полихимиотерапию, – около 50% (от 17 до 100%). В большинстве химиотерапевтических комбинаций присутствовали доксорубин, актиномицин D, циклофосфамид, метотрексат или алкалоиды барвинка (Vinca). Что касается ответа, ни одну из этих комбинаций пока нельзя назвать более эффективной по сравнению с другими^{66,85,87}. Проводились также исследования монохимиотерапии доксорубицином или липосомальным доксорубицином^{88,89}. В целом можно сделать вывод, что химиотерапия эффективна при АФ. Однако существенны, особенно у детей, потенциальные побочные и отдаленные эффекты, такие как бесплодие, кардиотоксичность и возникновение вторичных злокачественных опухолей.

Сообщалось, что комбинированная химиотерапия низкодозным метотрексатом и винбластином (MTX/VBL, см. Таблицу 47) эффективна у пациентов как взрослого, так и детского возраста; при этом благодаря минимальным побочным эффектам качество жизни может оставаться высоким даже при продолжительной терапии⁹⁰⁻⁹². Пока нет данных о том, что потенциально более токсичные химиотерапевтические комбинации VAC и I²VA, а также доксорубин-содержащие схемы дают лучший ответ, чем MTX/VBL, именно сочетание MTX/VBL должно быть химиотерапией выбора для пациентов детского возраста с АФ (см. ниже). Замена винбластина на винорельбин привела в небольшом исследовании к меньшей нейротоксичности без учета доли пациентов, ответивших на терапию; такая терапия может рассматриваться как альтернатива⁹³.

Ответ на химиотерапию при АФ может быть медленным, по-видимому, из-за его уникальных патоморфологических характеристик с редкими митозами, малочисленными злокачественными клетками и обилием коллагеновой ткани^{85,90,93}. Поэтому часто нужна продолжительная терапия, и химиотерапию не следует прекращать до 20-й недели лечения. Это в особенности относится к комбинации MTX/VBL: иногда до достижения ответа нужно было лечение в течение 3–4 месяцев^{85,90}. Поэтому MTX/VBL не следует использовать прежде всего при очень больших опухолях, потенциально угрожающих жизненно важным структурам (например, инфильтрация важнейших органов или опухоли головы/шеи). В этих случаях следует использовать химиотерапию VAC (см. Таблицу 46), потому что тогда можно ожидать более быстрого ответа на терапию. Если опухоль отвечает на терапию VAC или удастся достигнуть стабилизации болезни, после 6 курсов VAC можно перейти на менее токсичную комбинацию MTX/VBL во избежание кумулятивной токсичности. Эту терапию следует продолжать до года и даже больше, если наблюдается дальнейшая регрессия опухоли.

При опухолях меньшего размера, не угрожающих жизненно важным структурам, первоначально следует использовать MTX/VBL (см. Таблицу 47). Ответ следует оценивать как минимум через 6 месяцев посредством МРТ, проведенной так же, как первоначальное исследование. Если есть признаки ответа опухоли на лечение, следует продолжать терапию MTX/VBL либо до момента, когда станет возможной полная резекция, либо до исчезновения признаков дальнейшей регрессии. Если не наблюдается ответа, терапию следует сменить на VAC.

Адьювантная химиотерапия может улучшить результаты лечения (снизить долю рецидивов) у пациентов с краями, инфильтрированными опухолью после первичной резекции. Однако малое число пациентов, гетерогенность выборки и трудности в оценке состояния краев, по нашему мнению, не позволяют обосновать рекомендации по поводу адьювантной химиотерапии⁷⁴. Мы считаем, что без возможности оценки ответа даже после «краевой резекции» не следует применять адьювантную химиотерапию, потому что невозможно оценить эффективность и нужную продолжительность химиотерапии в отсутствие макроскопической остаточной опухоли. Так как не было показано, что наличие микроскопической остаточной болезни влияет на бессобытийную или общую выживаемость, оправданным представляется просто динамическое наблюдение; учитывая, что при АФ не возникают метастазы, это кажется лучшим выбором при резекции R0 или только R1⁹⁴.

Как упомянуто выше, подтип АФ может служить индикатором потенциального биологического поведения и быть полезным в процессе принятия решений. Поэтому следует учитывать также подтипы опухолей до применения системной терапии. Рекомендуется консультация с экспертами-патоморфологами и исследовательским центром^{71,85}.

Таблица 46. План терапии VAC при нерезектабельном агрессивном фиброматозе (АФ)

[схема – см. оригинал]

Курс VAC

Винкристин (VCR): 1.5 мг/м² вводится в виде единичной в/в инъекции в день 1 недель 1, 2 и 3 каждого курса VAC. Разовая доза не должна превышать 2 мг VCR.

Актиномицин D (AMD): 1.5 мг/м² вводится в виде единичной в/в инъекции в день 1 недели 1. Разовая доза не должна превышать 2 мг AMD.

Циклофосфамид (СУС): 20 мг/кг веса тела в виде единичной в/в инфузии в день 1 недели 1. Параллельное введение месны 3000 мг/м²/сут до момента времени через 12–48 ч после окончания инфузии СУС, 20% всей дозы месны должно быть в виде начального болюсного введения. Рекомендуется гидратация как минимум 3000 мл/м²/сут, начиная за 3 часа до и заканчивая через 24–48 ч после введения СУС.

Таблица 47. План терапии MTX/VBL при нерезектабельном агрессивном фиброматозе (АФ)
[схема – см. оригинал]

Курс MTX / VBL

Метотрексат (MTX): 20 мг/м² перорально или в виде единичной в/в инъекции в день 1 каждой недели (продолжать).

Винбластин (VBL): 3 мг/м² в виде единичной в/в инъекции в день 1 каждой недели. Доза VBL может быть повышена максимум до 6 мг/м².

[схема – см. оригинал]

Минимальные требования и контроль в ходе терапии VAC или MTX / VBL

Минимальные требования для проведения терапии:

- В начале терапии: лейкоциты > 2000/мкл, нейтрофилы > 500/мкл и тромбоциты > 100 000/мкл;
- Прервать терапию: если лейкоциты < 1.000/мкл (и/или нейтрофилы < 500/мкл) и тромбоциты < 50 000/мкл)

Контроль:

- В ходе терапии СУС: еженедельно анализ мочи с использованием индикаторных полосок
- Еженедельно: общий анализ крови
- Ежемесячно: печеночные и почечные пробы, общий белок
- Клинический осмотр и документирование

См. также главу 17 (инструкции по поводу химиотерапии).

Лучевая терапия

Несмотря на отсутствие крупных проспективных рандомизированных исследований, лучевая терапия (ЛТ, RTX) считается эффективным методом⁹⁵⁻⁹⁸. В значительной доле случаев можно достигнуть локального контроля, особенно в сочетании с хирургическим лечением. У взрослых обычно используют дозу 50 Гр (при этом разовая доза составляет 2 Гр), и сообщается, что локального контроля удастся таким образом достигнуть в 70% случаев. Однако при лечении растущих детей ЛТ должна использоваться с большой осторожностью с учетом отдаленных последствий (таких как задержка роста, фиброз, вторичные злокачественные опухоли), промежуточной чувствительности к облучению и по сути полу-злокачественной природы АФ. Следует помнить, что чем младше ребенок, тем серьезнее побочные эффекты⁷⁸. Как и в случае химиотерапии, ответ на облучение может проявиться не сразу^{99,100}. Следует избегать ЛТ у пациентов младше 3 лет.

Облучение не следует использовать после полной резекции (R0). Мы предлагаем оставить этот метод для случаев, когда полное неинвалидизирующее удаление невозможно, причем с помощью химиотерапии также не удалось уменьшить опухоль настолько, чтобы добиться полной резектабельности. Можно рассмотреть возможность его применения при рецидивах нерезектабельного АФ, а также у более старших детей после микроскопически неполного удаления (R1), если локализация опухоли не позволяет удалить ее после рецидива и если побочные эффекты ЛТ представляются приемлемыми. Мы рекомендуем использовать ЛТ при лечении пациентов-детей только после консультации с экспертом CWS по лучевой терапии.

12.1.4. Альтернативные методы терапии

Ввиду потенциального вредного воздействия хирургического лечения, лучевой терапии и химиотерапии рассматривается возможность применения других видов терапии, не являющихся цитотоксическими. Для оценки широкого круга альтернативных терапевтических методов пока проведены лишь очень небольшие исследования, в основном среди взрослых пациентов. Поэтому мы не можем рекомендовать их применение. Однако некоторые из них могут быть полезны в составе индивидуальной терапии как экспериментальные методы лечения. Как и в случае химиотерапии, цель лечения – добиться резектабельности или хотя бы предотвратить дальнейший рост опухоли.

Гормональные препараты

Некоторые наблюдения (как клинические, так и *in vitro*) указывают на то, что опухоли АФ могут быть гормоночувствительными: десмоиды чаще встречаются у женщин, быстрее растут во время беременности и у фертильных пациентов по сравнению с нефертильными, нередко возникают после родов^{77,101}. Опухоли, сходные с АФ, можно вызвать у морских свинок путем введения эстрогенов¹⁰², и при АФ обнаруживаются эстрогеновые рецепторы/центры связывания антиэстрогенов^{103,104}. Были проведены небольшие неконтролируемые исследования, чтобы проверить эффективность различных гормональных препаратов (таких как тамоксифен, ралоксифен, торемифен, прогестерон, тестолактон, гoserelin⁸⁰). Однако оценка ответа на гормональную терапию в этих испытаниях еще сильнее затруднена из-за дополнительного использования других препаратов – например, кортикостероидов или противовоспалительных средств. Ни один из этих препаратов не был исследован в рамках более масштабной серии, и практика CWS не позволяет дать научно обоснованные рекомендации по поводу желательности их применения, особенно у детей. В целом создается впечатление, что гормональная терапия более успешна при лечении подростков или молодых взрослых. Неясно, коррелирует ли ответ на гормонотерапию с количеством эстрогеновых рецепторов или центров связывания антиэстрогенов в опухоли, или же такой корреляции нет. Среди антиэстрогенов чаще всего используется тамоксифен, воздействие которого изучалось также и у детей младшего возраста¹⁰⁵. Используемые дозировки тамоксифена в исследованиях варьируют от 1 мг/кг дважды в день у детей¹⁰⁵ до 120 мг в день⁸⁰ у более старших пациентов. Последняя дозировка намного выше, чем используемая при адъювантном лечении пациенток с раком молочной железы (20–40 мг/сут). Воздействие гормональных препаратов на рост и развитие детей неизвестно, поэтому их применение должно быть ограниченным.

При использовании тамоксифена для лечения девочек-подростков мы рекомендуем консультацию с гинекологом до начала терапии. В большинстве исследований применяются дозы от 20 до 40 мг в сутки (1–2 x 20 мг/сут). Чтобы обеспечить возможность сравнения, мы предлагаем использовать дозировку 2 x 5 мг/сут у детей до 10 лет и 2 x 10 мг/сут у детей старше 10 лет. Ответ следует оценивать не позднее чем через

10 недель после начала терапии. При очевидных признаках регрессии опухоли терапию следует продолжить.

Противовоспалительные препараты

Хорошо известно, что синтез эндогенных простагландинов играет определенную роль в росте опухолевых новообразований. Применимость нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в терапии АФ первоначально наблюдалась при регрессии десмоида у пациента, который принимал индометацин для лечения радиационного перикардита¹⁰⁶. Различные НПВС, главным образом индометацин, сулиндак (анальгетик длительного действия) и колхицин, тестировались в качестве единственных применяемых препаратов или в составе комбинированной терапии в небольших исследованиях, куда было включено 3–14 взрослых пациентов¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Сообщалось о проценте ответа до 57%, причем наблюдался замедленный ответ на терапию по прошествии в среднем 24 месяцев. Опыта использования этих препаратов при лечении детей нет, и возможность их применения следует рассматривать только в рамках индивидуальной терапии.

Кортикостероиды также использовались при АФ. Мы не считаем эту терапию целесообразной, и попытки ее использовать следует предпринимать только в индивидуальном порядке, если никакими другими способами не удастся получить ответ при нерезектабельном АФ. Следует также помнить о побочных и отдаленных эффектах.

Регионарная химиотерапия и гипертермия

Регионарная химиотерапия с изолированной перфузией конечности может быть альтернативой системной химиотерапии у пациентов с АФ конечностей. Однако опубликованы результаты лишь небольших исследований с малым числом пациентов, и невозможно дать общие рекомендации, особенно касающиеся лечения детей^{110,111}. То же самое относится к гипертермии, которая продемонстрировала хорошие результаты у некоторых пациентов. Информацию можно получить у Dr. R. Wessalowski [адрес].

Биологические препараты и другие виды терапии

В лечении АФ были опробованы различные препараты. Ввиду малого числа пациентов все эти виды терапии следует считать экспериментальными. Нельзя дать никаких общих рекомендаций по поводу их использования. Среди препаратов, для которых был показан благоприятный эффект, можно назвать интерфероны^{112,113}, ретиноевую кислоту¹¹² и иматиниба мезилат (гливек)¹¹⁴.

12.2. ЮВЕНИЛЬНЫЙ ФИБРОМАТОЗ (ЮФ)

Фиброматозы ювенильного типа представляют собой широкий спектр фибробластических/миофибробластических опухолей, чье биологическое поведение в целом более доброкачественно, чем у АФ:

- *Инфантильные (мио-)фиброматоз и (мио-)фиброма*
- *Фиброматоз шеи (colli)*
- *Инфантильный фиброматоз пальцев*
- *Фиброзная гамартома младенцев*
- *Кальцинирующий апоневротический фиброматоз*
- *Ювенильная фиброма носоглотки*
- *Ювенильный гиалиновый фиброматоз*
- *Наследственный гингивальный фиброматоз*
- *Липофиброматоз*

12.2.1. Миофиброма и миофиброматоз

Миофиброматоз иногда классифицируют как подтип фиброматоза, хотя другие специалисты считают его отдельным заболеванием¹¹⁵⁻¹¹⁷. Он считается одной из самых часто встречающихся фиброзных опухолей младенческого и детского возраста, хотя частота встречаемости различается в разных сообщениях¹¹⁸⁻¹²⁰. Он также может встречаться у подростков и взрослых, но большинству пациентов диагноз ставится уже при рождении или в течение первого года жизни. Существуют противоречивые данные по поводу того, наблюдается ли в большинстве случаев изолированное поражение («миофиброма») или же многоцентровое («миофиброматоз») ^{117,119,120}. Этиология миофибромы/миофиброматоза неясна, и по этому поводу высказываются разные соображения¹²¹⁻¹²³. Существуют семейные случаи заболевания, а в одном случае были продемонстрированы цитогенетические аномалии¹²⁴⁻¹²⁷.

Миофиброма обычно имеет вид припухлости или узелка в кожных/подкожных тканях головы/шеи, туловища или конечностей, но также может обнаруживаться в костях, особенно черепа^{117,128,129}. При миофиброматозе многочисленные очаги могут поражать дерму, мышцы, органы брюшной полости, кости, легкие, сердце, поджелудочную железу и даже ЦНС, что объясняет широкий спектр симптомов^{120,130-134}. Узелки в основном растут в перинатальном периоде, но и позже в течение жизни может происходить их непрерывное увеличение или образование новых очагов поражения.

Миофиброма и миофиброматоз является принципиально доброкачественными, самоограничивающимися клеточно-пролиферативными процессами. Они демонстрируют тенденцию к спонтанной регрессии и часто не требуют никакого дальнейшего лечения, кроме биопсии, оценки вовлеченных участков, сбора истории болезни и динамического/последующего наблюдения или полной резекции. Типичный естественный ход болезни — первоначальный рост, стабилизация и часто спонтанная регрессия^{117,120,135,136}. По-видимому, основным фактором, обуславливающим механизм регрессии, является апоптоз¹²³. Однако миофиброма и особенно миофиброматоз с вовлечением жизненно важных органов и множественными очагами (особенно во внутренних органах) могут даже привести к смерти. Сообщается, что общий процент смертности < 15%, но может достигать и 75%, если вовлечены множественные очаги и брюшная полость^{120,134}.

Гистология

При инфантильной миофиброме/фиброматозе обычно видна двухфазная структура или феномен «зональности» с участками пролиферации зрелых и незрелых веретенообразных клеток. К тому же типичным является сосудистый рисунок, сходный с таковым при гемангиоперицитоме, что, возможно, говорит о родстве с гемангиоперицитомой^{117,137}. Дифференциальная диагностика производится с нодулярным фасцитом, нейрофибромой, фиброматозом взрослого типа и инфантильной гемангиоперицитомой. Настоятельно рекомендуется получить экспертное патоморфологическое заключение.

Диагностика и лечение

Если диагностирована миофиброма или миофиброматоз, необходим скрининг всего тела, чтобы оценить распространенность болезни и вовлеченные участки. Это в особенности относится к жизненно важным органам и брюшной полости. Необходимо тщательное составление истории болезни (семейные случаи?). Часто случается спонтанная регрессия, и можно ждать ее в местах, где опухоль не угрожает (в том числе потенциально, после дальнейшего роста) жизненно важным структурам. В других случаях методом выбора является полная резекция, после которой частота рецидивов низка^{117,120}. При нерезектабельном фиброматозе, если не происходит спонтанная регрессия или же болезнь угрожает жизненным органам или прогрессирует, использовалось несколько методов лечения. К ним относятся использование низкодозной химиотерапии, 2-

хлордезоксиаденозина, стероидов, облучения и интерферона-альфа^{117,138-141}. На основании этих сообщений и данных CWS нельзя дать никаких общих рекомендаций по поводу адъювантной терапии ввиду малого числа пациентов, но перед применением любого из этих методов терапии рекомендуется проконсультироваться с исследовательским центром.

12.2.2. Фиброматоз шеи

Это участок пролиферации фибробластов без четких границ, обычно располагающийся в дистальной части грудинно-ключично-сосцевидной мышцы у грудных детей мужского пола. Этот фиброматоз встречается в 0.4% случаев рождения живого ребенка и в большинстве случаев диагностируется до шестимесячного возраста^{142,143}. Он ассоциируется с аномальным положением внутри матки и другими костно-мышечными аномалиями развития. В отличие от АФ лечение этого заболевания у большинства пациентов нехирургическое, основанное на физиотерапии, и рецидивы редки¹⁴⁴. Все пациенты, независимо от получаемого лечения, должны быть внесены в регистр CWS SoTiSaR.

12.2.3. Фиброзная гамартома младенцев

Возникает в первые 2 года жизни, чаще у мальчиков, и обычно располагается выше талии (75% в плечевом поясе). 20% случаев наблюдается уже при рождении. Представляет собой смесь участков незрелых клеток, зрелых фиброзных трабекул и островков зрелой, одновакуольной жировой клетчатки. Рост может быть быстрым, и о случаях спонтанной регрессии пока не сообщалось^{71,119,145-147}. Желательна регистрация в CWS SoTiSaR.

12.2.4. Инфантильный фиброматоз пальцев

Инфантильный фиброматоз пальцев (дигитальный фиброматоз) иногда называют «фиброматоз с тельцами включения». Он наблюдается только в пальцах рук и ног у очень маленьких детей. Очаги нечетко ограничены, и рецидивы возникают очень часто. Сообщается о высокой частоте спонтанной регрессии, что оправдывает стратегию динамического наблюдения¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. В опухолях присутствуют характерные эозинофильные внутрицитоплазматические тельца включения^{151,152}. Все пациенты должны быть внесены в регистр CWS вне зависимости от применяемого лечения.

12.2.5. Кальцинирующий апоневротический фиброматоз

В типичных случаях это небольшая опухоль, возникающая у детей на ладонях, запястьях, лодыжках и подошвах ног и склонная к местному рецидивированию. Она встречается очень редко; при этом у пациентов наблюдается единичная, медленно растущая безболезненная опухолевая масса. При гистопатологическом исследовании видны два типичных компонента с нодулярными известковыми отложениями и менее клеточным, веретенообразным компонентом между этими кальцинированными узлами. При лечении методом выбора является иссечение, но часто возникают рецидивы, особенно в первые 3 года. Все пациенты должны быть внесены в регистр CWS вне зависимости от применяемого лечения.

12.2.6. Ювенильная фиброма носоглотки

Редкая опухоль носоглотки. Встречается в основном у мальчиков-подростков. Симптомы включают в себя заложенность носа, деформацию лица и носовые кровотечения. В редких случаях эта опухоль ассоциируется с семейным аденоматозным полипозом. При лечении методом выбора является хирургическое удаление¹⁵³. Для пациентов, зарегистрированных в CWS-SoTiSaR, предлагаются консультации Исследовательского центра CWS по

лечению. Следует регистрировать всех пациентов вне зависимости от применяемого лечения.

12.2.7. Ювенильный гиалиновый фиброматоз

Заболевание, не являющееся неопластическим и обычно проявляющееся в младенческом возрасте. Очень редкое: к настоящему времени сообщено менее чем о 50 случаях. Повидимому, оно наследуется по аутосомно-рецессивной схеме, и больные дети часто являются отпрысками родственных браков. Очаги поражения включают в себя кожу, десны и окосуставные мягкие ткани. К симптомам относятся кожные папулы, в основном поражающие лицо и шею. При лечении методом выбора является операция, но часто возникают локальные рецидивы. Все пациенты должны быть зарегистрированы в CWS.

12.2.8. Наследственный гингивальный фиброматоз

Клинически обособленная разновидность заболевания, в основном возникающая у молодых людей и имеющая тенденцию к рецидивированию. Клиническое проявление – медленно растущая, без четких очертаний припухлость десен. Желательна регистрация.

12.2.9. Липофиброматоз

Считается отдельной разновидностью заболевания в группе ювенильных фиброматозов ввиду отличительной тенденции к содержанию жира в качестве неотъемлемого компонента. При микроскопическом исследовании видна жировая ткань с веретенообразными фибробластическими элементами. В недавнем исследовании Fetsch и др. средний возраст пациентов составлял 1 год (от врожденного до 11 лет), и опухоли часто охватывали кровеносные сосуды и нервы. Рецидивы часты (около 70%). Все пациенты должны быть зарегистрированы в CWS SoTiSaR.

12.3. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОСЛЕДУЮЩЕМУ НАБЛЮДЕНИЮ

Ввиду высокой частоты рецидивов (около 50%) при АФ, даже после резекции R0, принципиально важным является внимательное последующее наблюдение для раннего обнаружения рецидива⁷⁴. Подавляющее большинство (89%) рецидивов возникает в течение 3 лет после постановки диагноза, но наблюдались и рецидивы спустя более 10 лет^{68,74,90,154,155}. При миофиброме и миофиброматозе новые очаги поражения, как сообщается, иногда возникают через несколько лет после регрессии^{127,156}. Поэтому рекомендуются тщательное последующее наблюдение и документирование, в идеале – в рамках исследования CWS.

13. ПЛЕВРОПУЛЬМОНАЛЬНАЯ БЛАСТОМА (ППБ)

Координатор: Dr. Sylvia Kirsch, Штутгарт, Германия.

В сотрудничестве с Международным регистром по плевропульмональной бластоме, США (www.ppbregistry.org)

13.1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Плевропульмональная бластома (ППБ) – очень редкая, но агрессивная первичная внутригрудная опухоль раннего детского возраста. Она была впервые описана Barnard в 1952 г. как «эмбриома легкого» ввиду сходства ее микроскопической картины с картиной легкого у эмбриона. В 1961 г. Spencer высказал мнение, что клетки этой опухоли являются дизонтогенетическими легочными аналогами более распространенных эмбриональных новообразований, таких как нефробластома, гепатобластома или эмбриональная рабдомиосаркома, развивающимися из мезодермальной бластемы; он назвал опухоль «пульмональной бластомой». Manivel и др. определили «плевропульмональную бластому» детского возраста как отдельную разновидность заболевания, в отличие от

«пульмональной бластомы» у взрослых: последняя была охарактеризована как опухоль с мезенхимальными и эпителиальными клетками, но с отсутствием карциносаркоматозных элементов. Dehner выделил у опухоли три гистологических подтипа. До того как плеропульмональная бластома была описана как отдельная гистопатологическая разновидность, такие опухоли часто диагностировались как рабдомиосаркома легкого или гамартома легкого.

ППБ обнаруживается почти исключительно у детей младше 5 лет в виде большой внутригрудной массы. Диагностические трудности обусловлены слабыми злокачественными изменениями при ППБ типа I и симптоматикой обычной респираторной инфекции (кашель, лихорадка, затруднение дыхания или спонтанный пневмоторакс).

Опухоль может возникнуть как из самой легочной паренхимы, так и из внелегочных структур, часто поражая окружающие ткани агрессивным и непредсказуемым образом. ППБ типов II и III демонстрируют тенденцию к рецидивам и/или метастазированию, чаще всего в головной мозг.

13.2. ИСХОД БОЛЕЗНИ И ПРОГНОЗ

Так как эта болезнь очень редка, лечение детей с ППБ в прошлом базировалось главным образом на эмпирических и, следовательно, индивидуальных решениях. Информации о клинических результатах мало: к настоящему времени опубликованы данные менее чем о 400 случаях ППБ, в основном в форме историй болезни, в рамках литературных обзоров или ретроспективных серий случаев. Имеется лишь несколько проспективных исследований с более чем 10 пациентами, достаточными клиническим данными и информацией о последующем наблюдении (Priest 1995, Indolfi 2000, Kirsch 2005).

Исход болезни описывается как очень плохой: пятилетняя общая выживаемость составляет 45%, а десятилетняя – лишь 8% (Priest 1995), причем она зависит от гистологического подтипа по Dehner (тип I – 80-85%, типы II и III – пятилетняя общая выживаемость 45-50%). Раннее и агрессивное комбинированное лечение первой линии с сочетанием операции и интенсивной полихимиотерапии, по-видимому, имеет ключевое значение для выживания. В течение первых двух лет заболевания у детей имеется высокий риск ранней прогрессии, локальных рецидивов или молниеносного метастазирования в ЦНС (Priest 2006). К настоящему времени среди факторов риска идентифицированы только гистопатологический подтип в сочетании с возрастом детей (Indolfi).

У пациентов CWS (только ППБ типов II и III), получивших проспективное лечение согласно соответствующему исследовательскому протоколу CWS, прогноз намного лучше: общая выживаемость составила около 70% при среднем сроке последующего наблюдения 7 лет, причем многочисленные пациенты остаются в живых уже до 20 лет. По-видимому, эти хорошие результаты обусловлены согласованным комбинированным лечением в соответствии с различными проспективными протоколами CWS.

13.3. ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Среди ППБ выделяют, согласно Dehner, три патоморфологических подтипа:

- Тип I: полностью кистозная опухоль.
- Тип II: включает в себя кистозные и солидные участки.
- Тип III: полностью солидная опухоль.

С гистопатологической точки зрения плеропульмональная бластома (ППБ) состоит из незрелых мезенхимальных клеток. Кистозные структуры часто многокамерные, со слоями дыхательного эпителия нормального внешнего вида, но с мелкими примитивными мезенхимальными клетками под доброкачественной выстилкой. Они выглядят очень похоже на врожденные кистозные аденоматоидные мальформации, и до проведения операции редко подозревается злокачественность (Priest 2009). Солидные части содержат

различные количества саркоматозных компонентов, таких как недифференцированная бластема, очаги хондросаркоматозной, рабдомиобластической и/или фибробластической дифференциации и не-неопластические эпителиальные элементы. Часты анаплазия и некрозы (см. раздел 15.4.28). Поражение лимфоузлов встречается редко. Часто наблюдается плевральный выпот, но его цитология редко дает диагностическую информацию.

В американских сериях случаев ППБ были обнаружены убедительные данные о взаимосвязи типа ППБ с возрастом (ППБ типа I у более младших пациентов со средним возрастом при постановке диагноза 10 месяцев, а ППБ типов II и III – у детей в возрасте 33 и 44 месяца, Priest). Было описано несколько «семей с ППБ», где наблюдается высокая частота плевропульмональной бластомы и необычная совокупность других дизонтогенетических изменений (например, легочные кисты, кистозная нефрома, дисплазия щитовидной железы или другие новообразования) (Bal, Boman, Holland-Moritz, Priest 1996 и 2009). Хотя есть серьезные данные в пользу существования «синдрома семейной предрасположенности к ППБ» с обуславливающим его генетическим дефектом, полностью его генетическая основа пока неясна. В рамках Международного регистра ППБ были инициированы дальнейшие биологические и генетические исследования.

13.4. ТЕРАПИЯ

Краеугольными камнями при лечении ППБ являются оперативное лечение и химиотерапия. Принципы хирургического вмешательства для всех типов ППБ идентичны общим рекомендациям для мягкотканых сарком:

- Предпочтительна первичная резекция. Настоятельно рекомендуется полное хирургическое удаление (резекция R0). Если первичная резекция невозможна, следует провести адекватную биопсию, за которой последует неoadъювантная химиотерапия и отсроченная полная резекция.
- Рекомендуется локальный контроль, при необходимости с использованием вторичной или третичной плановой операции.
- Лимфатические узлы редко бывают вовлечены; расширенного иссечения лимфоузлов следует избегать.

13.4.1. ППБ типа I

Кистозные структуры ППБ типа I могут быть случайно обнаружены при рентгенографии легких и выглядеть как спонтанный пневмоторакс. Кистозную ППБ бывает трудно отличить от не-злокачественных кист, таких как врожденные кистозные аденоматозные мальформации, так как их клинические и визуализационные признаки имеют общие черты (Hill 2005). До сих пор ведутся споры о том, что следует делать при наличии бессимптомных кист у маленьких детей (Priest 2009). Злокачественность подозревается редко, и в некоторых случаях возможен мониторинг кист в течение некоторого времени. Присутствие многокамерных или двусторонних кист, а также их сосуществование с другими дизонтогенетическими изменениями, весьма подозрительно на наличие ППБ типа I. Метастазы ППБ типа I не наблюдались никогда, но она может развиваться в ППБ типа II.

- Операция: Рекомендуется торакотомия с полным удалением (R0) кист (цистэктомия для экзофитных опухолей, сегментэктомия или лобэктомия в зависимости от степени замещения легких кистами). В случае распространенных многокамерных или двусторонних кист, когда полное удаление невозможно, следует удалить самую крупную кисту (кисты) для проведения диагностических процедур. Если в дополнение к большой многокамерной кисте присутствуют также многоочаговые мелкие кисты (диаметром 1–2 см), не рекомендуется резекция всех мелких кист, кроме очевидных. Повторную операцию надо провести (а) когда определено, что опухоль является ППБ типа II и края при торакоскопической

резекции положительны и/или (б) когда при послеоперационном визуализирующем исследовании обнаруживается, что остались части крупной кистозной структуры.

- Химиотерапия: Преимущества химиотерапии при ППБ типа I не доказаны. Международное экспертное обсуждение привело к консенсусу: химиотерапию у пациентов с ППБ типа I не следует применять. Иногда, возможно, будут нужны исключения. В сложных случаях, пожалуйста, связывайтесь с Исследовательской группой CWS.
- Лучевая терапия: Облучение при ППБ типа I не рекомендуется.

13.4.2. ППБ типов II и III

ППБ типов II и III обычно обнаруживается в виде крупной внутригрудной опухолевой массы с частичным или полным затемнением гемиторакса. Типичным явлением при визуализации является смещение средостения. Даже в ходе операции может быть сложно определить, откуда исходит опухоль, и за короткое время может возникнуть чрезвычайно обширная агрессивная инвазия окружающих тканей, таких как плевра, диафрагма, грудная стенка и перикард, или структур средостения, таких как тимус. Необходима специальная хирургическая экспертиза, так как существует риск внутриоперационного разрыва опухоли с излитием ее содержимого, который может произойти из-за наличия в опухоли некротизированных участков. Часто обнаруживается плевральный выпот, но без положительных результатов цитологического исследования. ППБ типов II и III демонстрируют тенденцию к рецидивированию и/или метастазированию, чаще всего в головной мозг. Наиболее важен локальный контроль опухоли.

- Операция: Если возможно, рекомендуется первичная полная резекция (R0). В зависимости от распространенности опухоли может быть необходима лобэктомия, билобэктомия или даже пневмонэктомия при очень больших опухолях. Может понадобиться резекция плевральных структур, диафрагмы или структур грудной стенки. Если полная резекция невозможна, рекомендуется адекватная биопсия. Как описано выше, ППБ характеризуется разнообразной гистологической морфологией, что требует взятия образца опухоли. Следует использовать открытую биопсию. Если используется трукат(tru-cut)-биопсия, необходимо взять несколько биоптатов из различных участков опухоли. Тонкоигольная биопсия не даст адекватных результатов. В таких случаях необходимо достичь локального контроля опухоли после неоадьювантной химиотерапии, в ходе вторичной (например, на 10-й неделе) или третичной (например, на 19-й неделе) плановой операции. Помните, что необходимо отметить нерезектабельные края для дальнейших радиографических исследований.
- Химиотерапия: ППБ, будучи опухолями мезенхимального происхождения, чувствительны к тем же химиопрепаратам, что и мягкотканые саркомы. В четырех проведенных подряд исследованиях группы CWS, начиная с 1981 г. дети с ППБ получали лечение, аналогичное таковому для других РМС-подобных опухолей (VACA/VAIA/EVAIA/CEVAIA), и были получены хорошие результаты. Поэтому дети с ППБ типов II и III должны получать терапию VAIA в соответствии с принципами лечения для не-РМС-подобных опухолей, группы высокого риска (см. раздел 9.3).
- Лучевая терапия: Эффективность облучения при ППБ не доказана. В общем случае оно не рекомендуется. Можно рассмотреть такую возможность в отдельных случаях (например, при наличии известной резидуальной болезни после химиотерапии и упорных попыток хирургического удаления), при этом принимая во внимание соотношение риска и пользы при облучении структур грудной клетки у очень маленьких детей.

13.5. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОСЛЕДУЮЩЕМУ НАБЛЮДЕНИЮ

У детей с ППБ типов II и III существует большой риск ранней прогрессии, местных рецидивов или метастазов в ЦНС в течение первых 24-36 месяцев после постановки диагноза. При ППБ типа I метастазы не наблюдались. Двустороннее поражение редко встречается даже при наличии ранее существовавших кист, но такую возможность надо учитывать. Оставшиеся кисты требуют внимательного наблюдения. Рецидивы по истечении 3 лет возникают редко, но в подавляющем большинстве рецидивов болезнь протекает молниеносно, и «терапия спасения» пока не разработана.

Настоятельно рекомендуется тщательное последующее наблюдение в соответствии с рекомендациями GPOH, причем следует обратить особое внимание на состояние торакальных структур (например, МРТ или КТ грудной клетки каждые 3 месяца в течение первого и второго года и дальше каждые 6 месяцев до пятого года после постановки диагноза) и центральной нервной системы.

14. ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ И ВЫБУХАЮЩАЯ ДЕРМАТОФИБРОСАРКОМА

Координатор: PD Dr. Martin Benesch, Грац, Австрия

В сотрудничестве с Европейской рабочей группой по гастроинтестинальным стромальным опухолям детского возраста

14.1. ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

14.1.1. Эпидемиология

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО, GIST) представляют собой наиболее распространенные мезенхимальные опухоли желудочно-кишечного тракта. В основном они возникают у взрослых людей средних лет или старше. Среди них, как сообщается, общая частота встречаемости варьирует от 6.5 до 14.5 случаев на миллион в год [1-3]. Напротив, у детей и подростков ГИСО встречаются очень редко. Ввиду этой редкости и отсутствия проспективной стандартизированной регистрации, популяционные цифры встречаемости ГИСО в этой группе населения неизвестны. Среди молодых взрослых (20-29 лет) частота встречаемости, как недавно сообщалось, составляет 0.06/100.000 [2]. В крупнейшей серии случаев, описанной к настоящему времени, процент пациентов с ГИСО в возрасте до 21 года варьирует в пределах 0.5%-2.7% [4-6]. Британский национальный регистр опухолей детского возраста сообщает о 0.02 случаях в год на миллион детей младше 14 лет [7]. Гастроинтестинальные стромальные опухоли возникают либо спорадически, либо (редко) в сочетании с другими опухолевыми синдромами, такими как нейрофиброматоз типа 1 [8-10]. Как и при семейных случаях ГИСО (см. ниже), ассоциированные с нейрофиброматозом ГИСО часто являются множественными и в основном поражают тонкий кишечник [8-10]. При этом характерные онкогенные мутации генов рецепторов тирозинкиназы [RTK] *KIT* и *PDGFRA* [рецептор тромбоцитарного фактора роста альфа]) редко встречаются при ГИСО, ассоциированных с нейрофиброматозом. Связь с лейомиосаркомой желудка, внематочечниковой параганглиомой и легочной хондромой (синдром, в основном наблюдающийся у молодых женщин) впервые была описана в 1977 г. J. Aidan Carney и впоследствии была названа триадой Карни (Carney) [11,12]. В 2002 г. Carney и Stratakis предложили выделить еще один наследственный опухолевый синдром, включающий в себя ГИСО и параганглиомы (синдром Карни-Стратакиса или диада Карни-Стратакиса), отличающийся от «классической» триады Карни [13]. Со времени их первого описания в 1998 г. [14] в общей сложности сообщалось о 21 случае семейных ГИСО [15-17]. Этот редкий опухолевый синдром наследуется по аутосомно-доминантной схеме. Термин «семейная ГИСО» первоначально использовался по отношению к генеративным мутациям *KIT*. В

последнее время генеративные мутации генов, кодирующих субъединицы В, С, D (*SDHB*, *SDHC*, *SDHD*) сукцинатдегидрогеназы (SDH) были идентифицированы у пациентов с синдромом Карни-Стратакиса [18,19]. Напротив, мутации *KIT*, *PDGFRA* или *SDH* не обнаруживались у пациентов с триадой Карни [20]. Так как ГИСО могут наследоваться при генеративных мутациях как *KIT*, так и *SDH*, следует различать эти две уникальные формы наследуемых ГИСО.

Семейные ГИСО отличаются от спорадических случаев тем, что они не возникают у женщин чаще, чем у мужчин [21]. И при синдромных, и при спорадических ГИСО наблюдалось возникновение множественных опухолей (см. ниже) [21]. В отличие от спорадических случаев ГИСО, при семейных ГИСО опухоли в большинстве случаев располагаются в тонком кишечнике. Другие фенотипические характеристики, связанные с семейными ГИСО, включают в себя мастоцитоз, дисфагию, гиперпигментацию кожи или пигментную крапивницу, а также (в одной семье) рецидивирующую перфорацию дивертикула тонкого кишечника [21]. Однако к настоящему времени не была описана ранняя манифестация семейных ГИСО в детском и подростковом возрасте. Самый младший пациент из семьи с ГИСО, у которого позже возникли (множественные) ГИСО в течение 32 лет, был прооперирован по поводу опухоли тощей кишки в возрасте 18 лет.

14.1.2. Гистология и молекулярная генетика

До второй половины 80-х годов XX века эти опухоли классифицировали как гастроинтестинальные лейомиомы, лейомиосаркомы, лейомиобластомы или шванномы. В то время диагностика в основном базировалась на гистопатологических признаках. В 1983 Mazur и Clark предложили более точный термин для этих новообразований: стромальные опухоли [22]. Различают три морфологических варианта (эпителиоидный, веретенноклеточный и смешанноклеточный) [23]. Хотя предполагалось, что эпителиоидный подтип в основном встречается у детей и подростков, анализ 99 из 113 случаев с известными данными о подтипе ГИСО показал, что 35 случаев относились к эпителиоидноклеточной, 43 – к веретенноклеточной и 21 – к смешанноклеточной морфологии [21]. В конце 90-годов был достигнут большой прогресс в дальнейшем выяснении происхождения и патофизиологии ГИСО. Во-первых, ультраструктурные и иммунофенотипические исследования показали, что ГИСО имеют много общих морфологических черт с интерстициальными клетками Кахаля (Cajal) (ICC), гастроинтестинальными клетками-пейсмейкерами [24]. Во-вторых, как ICC, так и большинство ГИСО дают положительную реакцию на CD34 and CD117 (*KIT*), тирозинкиназный рецептор типа III [24]. Среди взрослых 95% и 70% случаев ГИСО дают положительный результат иммуногистохимического исследования соответственно на CD117 and CD34. В-третьих, 60-80% ГИСО несут мутации типа «gain-of-function» (приобретения новых, патологических функций) гена *KIT*, ведущие к его онкогенной активации [23,25].

Напротив, лишь приблизительно в 0-10% случаях ГИСО детского возраста присутствует онкогенная мутация *KIT* [26-28]. К настоящему времени сообщалось только о двух пациентах с мутацией *PDGFRA* [28,29]. Интересно, что при большинстве ГИСО с *KIT* «дикого типа» (WT) экспрессия фосфорилизованного *KIT* сравнима с таковой при ГИСО мутантного типа, что говорит в пользу немутационной активации *KIT* у этих пациентов. К тому же активация *KIT* и сигнальных молекул из последующих каскадных звеньев (AKT, mTOR, PDK1, MAPK), как оказалось, выражена в большинстве случаев ГИСО детского возраста [27,28]. *In vitro* тестирование чувствительности мышинных клеток, трансфицированных *KIT* дикого или мутантного типа (*KIT*^{V559D}), показало, что пролиферация в случае дикого типа наиболее эффективно ингибируется ингибиторами RTK второго поколения, такими как нилотиниб, сунитиниб, дазатиниб и сорафениб. Напротив, при использовании иматиниба требовался существенно более высокие концентрации препарата для получения такого же эффекта ингибирования пролиферации.

Исходя из имеющихся ограниченных данных, был сделан вывод, что профиль экспрессии генов при ГИСО детского возраста может отличаться от наблюдаемого при ГИСО «дикого типа» у взрослых пациентов. Среди прочего при ГИСО детского возраста была показана активизация экспрессии FGF 4 (фактор роста фибробластов 4), BAALC (“brain and acute leukemia, cytoplasmic” – «мозг и острый лейкоз, цитоплазматический»), IGF1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста 1) [27,30]. Недавно с использованием иммуноблоттинга (Western blot) и иммуногистохимии была показана значительная экспрессия рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R) в серии из 17 случаев ГИСО, включая одну ГИСО детского возраста [31]. Интересно, что в двух опухолях, где отсутствовала обычная мутация ГИСО, избыточность экспрессии IGF1R была от 10- до 30-кратной. Ингибирование IGF1R малыми молекулами может стать перспективным вариантом терапии при ГИС опухолей «дикого типа», про которые известно, что они относительно устойчивы к терапии иматинибом.

14.1.3. Клинические признаки

Хотя спорадические случаи ГИСО наблюдались даже у новорожденных, симптомы у большинства пациентов начинают проявляться к концу первого или в течение второго десятилетия жизни [21]. Самым частыми клиническим признаком ГИСО в детском и подростковом возрасте является кровотечение в верхней части желудочно-кишечного тракта, часто приводящее к тяжелой (гипохромной, микроцитарной) анемии и связанным с ней симптомам, таким как бледность, утомляемость, обмороки или головокружения. К другим неспецифическим симптомам относятся потеря аппетита/плохое питание, боли в животе, вздутие живота, тошнота, рвота, запор или понос. У очень маленьких детей эти симптомы в первую очередь обусловлены непроходимостью тонкого или толстого кишечника, где чаще всего и возникает ГИСО в этой возрастной группе. Нередко наблюдается пальпируемая масса в брюшной полости, что говорит о более запущенной стадии болезни. Симптомы могут проявляться от нескольких часов до 2 лет. Большинство ГИСО детского возраста расположены в желудке. Иногда ГИСО обнаруживаются и в других участках желудочно-кишечного тракта, таких как двенадцатиперстная кишка, остальной тонкий кишечник, толстый кишечник или прямая кишка. Размеры ГИСО у детей и подростков широко варьируют: от 1.5 до 35 см. У некоторых пациентов обнаруживаются множественные опухоли или опухоли с многочисленными «сателлитными» очагами поражения даже без ассоциированного с ними опухолевого синдрома. ГИСО обычно демонстрируют узловой характер роста, часто с изъязвлением поверхности, но может наблюдаться и подслизистое распространение [21]. Изъязвление может привести к острому или хроническому кровотечению. При метастатическом распространении чаще всего поражается печень, но в момент постановки диагноза печеночные метастазы наблюдаются редко [21]. Также нечасто при постановке диагноза обнаруживаются метастазы в лимфоузлы, брюшину или брыжейку, но эти локализации типичны для рецидивов.

14.1.4. Диагностика

Первоначальные диагностические исследования у детей с (подозрением на) ГИСО сравнимы с теми, которые используются при диагностике взрослых пациентов, но при этом в настоящее время не существует стандартизированного алгоритма для последующего наблюдения за этими пациентами. Магнитно-резонансная (или компьютерная) томография обязательна как при диагностике, так и при последующем наблюдении с пациентами с ГИСО. Позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ) представляется полезным дополнительным диагностическим методом, особенно при мониторинге ответа опухоли. Некоторым пациентам проводится эндоскопия, особенно в случае кровотечений в верхней части желудочно-кишечного тракта. Окончательная диагностика основана на гистологии и

иммуногистохимии. Образцы тканей можно получать путем (эндоскопической или чрескожной) биопсии или путем резекции опухоли. Эндоскопическая биопсия часто дает результаты, недостаточные для диагностики, в то время как чрескожная биопсия может увеличить риск внутрибрюшинного распространения опухоли. Таким образом, биопсия не нужна, если речь идет о локализованной и резектабельной опухоли [32].

14.1.5. Лечение

Различные группы подробно проанализировали стандартную практику ведения взрослых пациентов с ГИСО (например, Рабочая группа по ГИСО в составе Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) и Европейское общество медицинской онкологии [ESMO]). Наиболее важным компонентом лечения является операция. Как и у взрослых, основная цель – добиться локального удаления с микроскопически «чистыми» краями [21,23,33-35]. Резекция локализованных ГИСО, расположенных в желудке, обычно производится путем антрэктомии, частичной (дистальной) гастрэктомии или реже путем клиновидной резекции; у большинства пациентов это приводит к излечению [21]. Однако известны и случаи неполного удаления после первичной операции, с микроскопической или макроскопической остаточной опухолью. Сообщалось о более радикальных хирургических процедурах, таких как субтотальная или тотальная гастрэктомия, у пациентов с большими опухолями или при локальных рецидивах. Когда ГИСО находится в тонком или толстом кишечнике, производится широкое локальное иссечение, сегментальная резекция или гемиколэктомия. Хотя вовлечение лимфоузлов, по-видимому, встречается чаще, чем у взрослых пациентов, иссечение лимфоузлов описывалось лишь в трех случаях/сериях. Удаление печеночных метастазов производится путем клиновидной резекции, частичной гепатэктомии, гемигепатэктомии или атипичной резекции печени.

Хотя ГИСО обычно не отвечают на химиотерапию, задокументировано ее использование у четырех пациентов (предоперационная, n=1; послеоперационная, n=1; при рецидиве, n=1; послеоперационная и при рецидиве, n=1) [21]. Однако использование обычной цитотоксической химиотерапии не рекомендуется при лечении ГИСО детского возраста. Хотя иматиниб и сунитиниб все чаще используются при лечении детей с подростков с ГИСО [21], общее число сообщений о лечении пациентов, получающих иматиниб и/или сунитиниб, остается малым. В исследовании, проведенном Agaram и др., 7 пациентов (6 в ходе лечения метастатической опухоли, один в рамках адъювантной терапии) получали иматиниб от 3 до 18 месяцев. Среди пациентов с метастатической опухолью четыре не ответили на лечение, у одного была достигнута стабилизация болезни, и еще у одного был смешанный ответ [27]. Четыре пациента получали сунитиниб; у двоих пришлось прервать лечение из-за непереносимости лекарства, у одного наблюдалась стабилизация болезни и еще у одного частичная ремиссия, однако после отмены сунитиниба спустя 8 месяцев обнаружена прогрессия. Имеется одно сообщение о случае использования как иматиниба, так и сунитиниба у девочки с большой локализованной ГИСО, не подвергавшейся хирургическому удалению [36]. Результаты анализа на мутации были отрицательными. У пациентки возникли метастазы в ходе лечения иматинибом в дозе 400 мг/сут; затем при увеличении дозы до 800 мг болезнь стабилизировалась на 4 года. После обнаружения прогрессии терапия была заменена на сунитиниб, и удалось достигнуть дальнейшей стабилизации. Другой пациент с ГИСО желудка (часть триады Карни) и множественными метастазами в печень получал иматиниб начиная со стартовой дозы 340 мг/м² и вошел в полную ремиссию после увеличения дозы до 570 мг/м²; период последующего наблюдения составил 27+ месяцев [37]. У этого пациента не было обнаружено мутаций *KIT* или *PDGFR*. Недавно сообщалось о серии из 7 пациентов, получавших сунитиниб по поводу рецидивировавшей или прогрессирующей ГИСО [38]. У одного пациента наблюдался частичный ответ; у пяти пациентов – стабилизация болезни в течение 7-21+ месяцев. У одного пациента при лечении сунитинибом наблюдалась прогрессия [38]. Дети и подростки с ГИСО, для которых рассматривается вариант лечения ингибиторами РТК,

должны быть включены в проспективные клинические испытания. Однако по состоянию на май 2009 г. не было действующих и производящих набор пациентов клинических испытаний, где оценивалось бы использование иматиниба или сунитиниба у детей с ГИСО. По возможности решение о начале лечения ингибиторами RTK должно основываться на профиле риска конкретного пациента. В соответствии с рекомендациями для взрослых с ГИСО [32-34] лечение ингибиторами RTK в настоящее время рекомендуется только детям/подросткам с распространенными ГИСО (то есть при метастатической опухоли или невозможности инициальной резекции R0), хотя ни иматиниб, ни сунитиниб пока не был одобрен для лечения ГИСО в этой возрастной группе. В настоящее время нет общего согласия по поводу дозировки иматиниба, но можно предложить использовать в качестве начальной дозы 400 мг/м² раз в день, а в качестве максимальной дозы – 400 мг два раза в день. Хотя недавно полученные данные говорят о том, что иматиниб может снизить частоту рецидивов у взрослых с полностью удаленными ГИСО размером > 5 см, пока нет достаточной информации для того, чтобы рекомендовать адъювантное лечение ингибиторами RTK у детей с ГИСО после резекции R0.

Можно заключить, что хирургическое удаление интактной первичной опухоли с отрицательными краями (R0) является предпосылкой излечения детей и подростков с ГИСО. Хотя среди этой категории больных лишь ограниченное число пациентов получало лечение ингибиторами RTK, имеющиеся данные свидетельствуют, что введение этих препаратов может привести к стабилизации болезни или частичной ремиссии.

14.1.6. Прогноз

Риск-стратификация у взрослых пациентов с ГИСО основывается на размере опухоли, митотическом индексе и расположении первичной опухоли [23,32-35]. Система риск-стратификации ГИСО взрослого возраста была оценена (однако несистематически) применительно к ГИСО у детей; по-видимому, среди пациентов детского возраста она не обладает предсказательной силой [27]. В этом исследовании у 83% из 12 пациентов со сроком последующего наблюдения >6 месяцев возникли метастазы, но умер только один пациент; это указывает на то, что клинический ход болезни при ГИСО детского возраста может отличаться от такового у взрослых. Пока не предложена система риск-стратификации ГИСО у детей, существующая классификация рисков у взрослых с ГИСО может служить основной оценки риска у детей и подростков с ГИСО. Хотя большинство пациентов с ГИСО можно излечить посредством только хирургического удаления, в случае невозможности полного удаления опухоли или метастатических очагов прогноз плохой [21]. Рецидивы могут возникнуть через много лет после постановки диагноза (так, два пациента с триадой Карни умерли по прошествии 22 и 29 лет заболевания). Общее время последующего наблюдения в большинстве серий небольшое и редко превышает два года [21]. Об окончательном исходе заболевания у рецидивировавших пациентов сообщается лишь в нескольких случаях. Обращает на себя внимание тот факт, что ГИСО детского возраста часто имеют относительно доброкачественное клиническое течение, несмотря на рецидивы опухоли и возникновение метастазов [27]. Всего сообщения о последующем наблюдении имеются о 78 из 113 пациентов (средний срок 5.7 лет); состояние по заболеванию оценено у 97 [21]. Среди этих пациентов 68% живы и находятся в ремиссии; 21% живы при имеющемся заболевании; 11% умерли.

14.1.7. Последующее наблюдение

Первоначальные диагностические обследования детей с (подозрением на) ГИСО сравнимы с теми, которые используются у взрослых пациентов, но пока нет стандартизированного алгоритма мониторинга таких больных. Хотя стратегии последующего наблюдения сильно различаются в зависимости от медицинского учреждения, долговременное наблюдение представляется обязательным для всех детей и

подростков с ГИСО. Время возникновения рецидива зависит от индивидуального профиля риска пациента (то есть от размера и расположения опухоли, а также митотического индекса). В соответствии с инструкциями ESMO взрослые больные ГИСО промежуточного и высокого риска должны проходить КТ-мониторинг каждые 3-4 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев до срока 5 лет, а впоследствии ежегодно. Мониторинг пациентов низкого риска осуществляется путем КТ-сканирования каждые 6 месяцев в течение 5 лет. Однако у пациентов-детей следует учитывать облучение при повторяющихся КТ. Поэтому МРТ, если есть возможность ее проводить, может быть предпочтительнее КТ. В качестве альтернативы можно использовать чередование МРТ и УЗИ. При диагностике ГИСО и оценке ответа очень эффективна ПЭТ, но она также связана с радиационной нагрузкой, а ее ценность для последующего наблюдения пока не оценивалась для этой группы пациентов. Использование эндоскопии для последующего контроля не упоминается в рекомендациях ESMO или NCCN.

14.1.8. Будущие перспективы

Существующие данные указывают на то, что ГИСО у детей и подростков до известной степени отличаются от таких опухолей у взрослых. Хотя в медицинской литературе постоянно возрастает число сообщений о ГИСО у детей и подростков, в настоящее время недостаточно данных о патогенезе, клиническом ходе болезни и прогнозе у этой категории больных. К тому же сейчас не существует стандартов ведения больных с этими опухолями для детского возраста. Таким образом, клинические, гистопатологические и молекулярно-генетические данные о детях и подростках с ГИСО необходимо проспективно собирать в рамках базы данных CWS. Недавно была организована Европейская рабочая группа по ГИСО детского возраста. Анализ и обмен данными (не носящими личного характера) в рамках международного сотрудничества являются основными предпосылками для разработки диагностических стандартов и риск-адаптированных стратегий лечения в соответствии с рекомендациями для взрослых пациентов с ГИСО. При регистрации у всех детей и подростков с ГИСО будут производиться патоморфологическая экспертиза и стандартизированный молекулярно-биологический анализ (см. раздел 16.5).

14.2. ВЫБУХАЮЩАЯ ДЕРМАТОФИБРОСАРКОМА

Выбухающая дерматофибросаркома (DFSP, ВДФС) – фиброгистиоцитарная опухоль дермы и подкожного слоя, которая характеризуется агрессивным локальным ростом и низкой склонностью к метастазированию [39]. Чаще всего опухоль располагается в туловище, следующая по частоте локализации – конечности [39,40]. Выбухающая дерматофибросаркома в основном возникает в третьем–четвертом десятилетии жизни, немного чаще у мужчин [39,40]. Как и в случае ГИСО, выбухающая дерматофибросаркома очень редко встречается у детей [41]. Частота встречаемости составляет соответственно 0.2, 0.3 и 0.5 случаев на миллион в возрастных группах 0-14, 15-19 и 20-24 лет [41]. У немногочисленных пациентов наблюдалась также врожденная выбухающая дерматофибросаркома [42]. В общем случае ВДФС проявляется в виде поверхностных синюшно-красных (эритематозных, ангиоматозных) уплощенных или атрофических бляшек или твердых узелков [42-44]. Ввиду медленного роста опухоли ВДФС часто диагностируется с опозданием на несколько лет [42,44]. Иммуногистохимически ВДФС дает положительную реакцию на CD34 [42,45]. В большинстве случаев ВДФС обнаруживается реципрокная транслокация t(17;22)(q22;q13) или добавочная кольцевая хромосома, содержащая материал из t(17;22) [45]. Транслокация t(17;22) приводит к появлению транскрипта нового химерного гена *COL1A1-PDGFB*. Ген *COL1A1* кодирует основной компонент коллагена I типа, а *PDGFB* кодируют бета-цепь тромбоцитарного фактора роста, лиганда для тирозинкиназного рецептора PDGFR [45]. Было показано, что химерный белок *COL1A1-PDGFB* индуцирует

рост опухоли за счет продуцирования зрелого PDGFB и/или повышенной экспрессии соответствующего PDGFR [45,46].

Локальное удаление с микроскопически “чистыми” краями является краеугольным камнем лечения пациентов с ВДФС [39,42-44]. Есть сообщения об использовании внешнего облучения у ограниченного числа взрослых пациентов с ВДФС [39,45]. Среди взрослых пациентов общая частота локальных рецидивов в течение 10 лет составляет 4% [39], но ввиду низкой частоты у детей сообщения о рецидивах среди них встречаются редко [43]. Молекулярные характеристики ВДФС дают возможность использовать молекулярную таргетную терапию иматинибом [45,47,48]. Частота ответа составляет 57%-100% у взрослых с распространенной ВДФС [45,47]. К настоящему времени есть только одно сообщение о применении иматиниба у ребенка с большой ВДФС-опухолью конечности [48]. Ввиду иммуногистохимического и цитогенетического сходства с ГИСО пациенты с ВДФС будут регистрироваться в рамках системы регистрации ГИСО.

15. ПАТОМОРФОЛОГИЯ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ

Под термином “мягкотканые опухоли” подразумеваются многочисленные опухоли и опухолеподобные образования с различным биологическим поведением (см. классификацию ВОЗ по адресу <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/patgen/index.php>¹⁵³). Правильная гистопатологическая и молекулярная классификация имеет принципиальное значение для лечения пациентов с МгТС; в особенности необходима патоморфологическая экспертиза, чтобы избежать ненадлежащего лечения.

Исследовательская группа CWS выбрала классификацию мягкотканых сарком, основанную на химиочувствительности опухолей. Термины “РМС-подобные” и “не-РМС-подобные” опухоли не отражают гистогенез этих опухолей, но выбраны для целей терапии (Таблица 6).

Рабдомиосаркомоподобные опухоли – хорошая химиочувствительность (бывшая CWS-группа А)

Такие мягкотканые саркомы, как эмбриональная рабдомиосаркома (эРМС), альвеолярная рабдомиосаркома (аРМС), группа внекостных опухолей семейства саркомы Юинга, включая внекостную саркому Юинга и периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль (пПНЭО), а также синовиальная саркома (СинСар) и недифференцированная саркома, чувствительны к химиотерапии и в протоколах CWS называются РМС-подобными опухолями. В этой группе различают эмбриональную рабдомиосаркому (эРМС) с благоприятной гистологией и другие опухоли с неблагоприятной гистологией, включая альвеолярную рабдомиосаркому (аРМС), группу внекостных опухолей семейства саркомы Юинга, в т.ч. внекостную саркому Юинга и периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль (пПНЭО), а также синовиальную саркому (СинСар) и недифференцированную саркому.

Нерабдомиосаркомоподобные опухоли - (бывшие CWS-группы В и С)

В эту группу входят следующие мягкотканые саркомы: ангиоматозная фиброзная гистиоцитома (AFH, АФГ), альвеолярная мягкотканная саркома (ASPS, АМгТС), светлоклеточная саркома (CCS, СКС), хордома (CHORD), десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль (DSRCT, ДМКО), взрывающаяся дерматофибросаркома (DFSP, ВДФС), внекостная хондросаркома (ECS, ВХС; включая мезенхимальную (MesCS) и миксоидную хондросаркому (МухС)), эпителиоидная саркома (ES, ЭС), эмбриональная саркома печени (ESL, ЭСП), эндометриальная стромальная саркома (ESS, ЭСС), фибросаркома (FS, ФС) и врожденная (инфантильная) фибросаркома (сFS, вФС), внекостная гигантоклеточная опухоль (GCT, ГКС), желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST, ГИСО), воспалительная миофибробластическая опухоль (IMFT, ВМФО) и саркома (IMFS, ВМФС), ювенильная фиброма носоглотки (JNF, ЮФН), фибромиксоидная

саркома низкой степени злокачественности (LGFMS, ФМСНЗ), лейомиосаркома (LMS, ЛМС), липосаркома (LPS, ЛПС), злокачественная фиброзная гистиоцитома (MFH, ЗФГ), миофибробластическая саркома (MFS, МФС), злокачественная мезенхимальная опухоль (MMM, ЗММ), злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (MPNST, ЗООПН, также нейрофибросаркома (NFS, НФС) или злокачественная шваннома), злокачественная рабдоидная опухоль (MRT, ЗРО), миксофибросаркома (MYX, МИКС), ПЕКома (PES, ПЕК), плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль (PFT, ПФО), плевропульмональная бластома (PPB, ППБ), меланотическая нейроэктодермальная опухоль детского возраста, или опухоль retinal anlage (RAT), сосудистая саркома (VS; включая гемангиоэндотелиому (HE, ГЭ), гемангиоперицитому (HP, ГП) и ангиосаркому (AS, АС)).

Обратите внимание, что отдельные главы посвящены фиброматозам и миофиброматозам (глава 12), плевропульмональной бластоме (глава 13), взрывающейся дерматофибросаркоме и гастроинтестинальным стромальным опухолям (глава 14).

15.1. РАБДОМИОСАРКОМА (PMS)

Рабдомиосаркомы классифицируются согласно Международной классификации рабдомиосарком, которая, в свою очередь, основана на классификации Horn и Enterlin. В этой классификации разделение на подтипы определяется прогнозом для пациентов, получающих лечение согласно существующим терапевтическим схемам.

Морфологическая диагностика рабдомиосаркомы основана на сочетании цитологических аспектов, характера роста и иммуногистохимического окрашивания, как указано в нижеследующих разделах. Миогенная дифференцировка всегда должна быть подтверждена иммуногистохимически. *Myogenin* (миогенин) и *MyoD1* – наиболее надежные белки для определения скелетно-мышечной дифференцировки. Оба белка экспрессируются в ядре. Низкодифференцированная рабдомиосаркома обычно экспрессирует более высокие уровни миогенина, чем высокодифференцированные опухоли. Оба белка также могут быть идентифицированы в регенерирующих мышечных волокнах и в других опухолях со скелетно-мышечными компонентами, таких как опухоль Вилмса и эктомеzenхимомы. Поэтому они не специфичны для рабдомиосаркомы. Экспрессия миогенина или *MyoD1* также была описана в единичных случаях миофиброматоза. Другие белки, специфичные для развития скелетных мышц, – миоглобин и миозин, но они возникают позже в ходе миогенеза и могут быть идентифицированы только в дифференцированных опухолевых клетках. Десмин и актин экспрессируются в различных опухолях с миогенной дифференцировкой и не специфичны для мышечной дифференцировки.

15.1.1. Рабдомиосаркома с благоприятным прогнозом

Ботриоидная эмбриональная рабдомиосаркома

Этот тип эмбриональной рабдомиосаркомы, к которому относится около 7% всех случаев рабдомиосаркомы, может возникнуть только в полых органах, таких как мочевой пузырь, влагалище, желчный проток, ухо и нос, иногда в заднем проходе. Опухоль образует характерные гроздевидные разрастания, выступающие в просвет органа. Для ботриоидной эмбриональной PMS типичен камбиальный слой опухолевых клеток, образующих параллельные пучки под покровным эпителием. Основа опухоли обычно гипоцеллюлярная. Было показано, что полипоидный характер роста с точки зрения прогноза важнее, чем демонстрация камбиального слоя, который иногда сложно идентифицировать. Степень дифференцировки рабдомиобластов может варьировать от низкой до высокой с миотрубками и даже поперечной исчерченностью.

Пока не было идентифицировано никаких генетических маркеров. Сообщалось о единичных случаях с трисомией различных хромосом, и были обнаружены некоторые

делеции. Тем не менее этот тип эмбриональной рабдомиосаркомы считается особой разновидностью, отличной от других типов РМС.

Веретеночлечная рабдомиосаркома

Этот тип эмбриональной рабдомиосаркомы, к которому относится около 3–8% всех случаев рабдомиосаркомы, в основном возникает в паратестикулярной области. Было постулировано, что не менее 75% опухоли должно состоять из веретенообразных клеток рабдомиосаркомы. Характер роста напоминает таковой в гладких мышцах, но иммуногистохимическое окрашивание обычно указывает на сильную экспрессию белков скелетных мышц и высокую степень дифференцировки. Типична высокая экспрессия десмина и актина; также могут обнаруживаться миозин, миоглобин, тропонин Т и титин. Ввиду высокой степени дифференцировки миогенин и MyoD1 экспрессируются слабо.

К настоящему времени для веретеночлечного типа эмбриональной рабдомиосаркомы не были идентифицированы никакие типичные генетические маркеры и никакие обычные хромосомные аберрации. В единичных сообщениях описаны структурные изменения в хромосомах 1, 8, 12, 21 и 22.

15.2. РАБДОМИОСАРКОМА С ПРОМЕЖУТОЧНЫМ ПРОГНОЗОМ

Классическая эмбриональная рабдомиосаркома

Эта группа включает в себя все саркомы со скелетно-мышечной дифференцировкой, не относящиеся к альвеолярной рабдомиосаркоме и к двум вышеописанным подтипам эмбриональной рабдомиосаркомы. В соответствии с Международной классификацией рабдомиосарком так называемая *плеоморфная рабдомиосаркома* детского и подросткового возраста также принадлежит к группе классических эмбриональных РМС. Следовательно, эта группа рабдомиосарком очень гетерогенна, и в таких опухолях могут наблюдаться различные гистологические структуры.

В целом эмбриональная рабдомиосаркома может возникнуть почти в любой области тела. Тем не менее чаще она встречается в области головы и шеи (около 46% всех случаев эмбриональной РМС) и органов мочеполовой системы (28%). Напротив того, лишь в 8% случаев она наблюдается в конечностях. В тазовой области (мочевой пузырь и простата) возникает почти исключительно эмбриональная РМС. Некоторые другие области, где также возникает почти исключительно эмбриональная РМС (например, орбита глаза), связаны с более благоприятным прогнозом.

При гистологическом исследовании обнаруживается, что опухоль состоит из веретенообразных или овоидных клеток и имеет различную клеточность. Характер роста варьирует от явно миксоидных областей до пучковых или волокнистых. Степень клеточности варьирует: плотные области, обычно вокруг сосудов, чередуются с рыхлыми гипоцеллюлярными миксоидными зонами. Содержание фиброзных волокон может сильно различаться. В типичных случаях хотя бы в части клеток видна существенно эозинофильная цитоплазма, что демонстрирует миогенез этих опухолевых клеток. Резко эозинофильная цитоплазма в особенности наблюдается в так называемых тандемных клетках с множественными ядрами и в крупных округлых миобластах. В образцах, взятых после облучения или химиотерапии, может быть обнаружено увеличенное количество миобластов. Однако биологическая значимость этой индуцированной дифференцировки пока не выяснена. В некоторых случаях такая индуцированная дифференцировка ассоциировалась с прогрессией заболевания. Поэтому резистентность опухолевых клеток к цитотоксическим препаратам может быть связана с этим механизмом дифференцировки. Наличие так называемых анапластических клеток было признано неблагоприятным маркером. Анапластические клетки, согласно определению для опухолей Вилмса, – это клетки с резко увеличенными плеоморфными ядрами (втрое крупнее, чем ядра окружающих опухолевых клеток) и увеличенными атипичными фигурами митоза. Однако

необходимы более масштабные исследования, чтобы доказать значимость анаплазии как существенного прогностического маркера.

Пока не найден никакой типичный генетический маркер для всех эмбриональных РМС. Возможно, прогностическое значение имеет обнаружение мутаций в опухолю- супрессорном гене р53, потому что их наличие было продемонстрировано при метастатической эмбриональной РМС¹⁵⁷.

15.2.1. Рабдомиосаркома с неблагоприятным прогнозом

Альвеолярная рабдомиосаркома, включая солидный вариант

Альвеолярные рабдомиосаркомы (аРМС) образуют специфическую группу миогенных сарком, чья биология отличается от всех типов эмбриональной РМС. В 50-е годы Riopelle и Theriault описали их типичную гистологическую структуру. Опухоль носит название альвеолярной рабдомиосаркомы, так как опухоль образует “альвеолоподобные” полости регрессии. Присутствие даже единичного очага с альвеолярной дифференцировкой в опухоли, в остальном представляющей собой эмбриональную РМС, требует постановки диагноза “альвеолярная рабдомиосаркома”. Возрастное распределение пациентов с альвеолярной РМС отличается от такового при эмбриональной РМС. У детей младше 1 года альвеолярная РМС развивается редко (только 4.7% всех случаев аРМС). До возраста 5 лет заболеваемость возрастает и далее демонстрирует равномерное распределение до молодого взрослого возраста. У мужчин аРМС встречается немного чаще, чем у женщин (соотношение 1.2:1). Распределение локализаций отличается от наблюдаемого при эмбриональной РМС. Альвеолярная РМС обычно локализуется в конечностях (около 45% всех случаев), затем в голове и шее (около 22%) и туловище (12%).

Метастатическое поражение к моменту постановки диагноза при альвеолярной РМС наблюдается намного чаще, чем при эРМС. Поэтому при аРМС обнаруживается больше пациентов со стадией IV.

Альвеолярная РМС состоит из округлых клеток с крупными ядрами и узкой цитоплазмой. Цитология отличается от наблюдаемой при эмбриональной РМС. Ядра темнее, с конденсированным хроматином. Опухолевые клетки образуют большие солидные комплексы, часто формируя маленькие полости благодаря регрессии. Внутри этих полостей могут обнаруживаться гигантские опухолевые клетки. Обычно фиброзные перегородки, окружающие опухолевые “гнезда”, покрыты монослоем опухолевых клеток. Если полости (пока) не образовались, о такой опухоли говорят как о солидном варианте альвеолярной рабдомиосаркомы. Идентификация таких солидных вариантов и их отличие от эмбриональной РМС играют очень важную роль, так как с прогностической точки зрения они аналогичны классической альвеолярной рабдомиосаркоме и, следовательно, требуют соответствующей терапии. Их можно идентифицировать по типичной альвеолярной цитологии и по архитектуре ретикулиновых волокон. При окрашивании серебром по Бельшовскому (Bielschowski) эРМС демонстрирует тонкую сеть ретикулиновых волокон, в то время как гнезда опухолевых клеток при альвеолярной РМС обычно лишены ретикулиновых волокон (только окружающие фиброзные перегородки содержат ретикулиновые волокна). Сообщалось о нескольких случаях аРМС, где альвеолярная гистология носит только очаговый характер. В предшествующих исследованиях IRS такие случаи назывались смешанной эмбрионально-альвеолярной рабдомиосаркомой. В начале 80-х годов было показано, что эти смешанные опухоли имеют такой же неблагоприятный прогноз, как и типичная альвеолярная рабдомиосаркома.

Обычные генетические аномалии, наблюдаемые при аРМС, включают в себя транслокации, которые затрагивают ген FKHR и либо PAX3, либо PAX7. Чаще всего при аРМС встречается специфическая транслокация t(2;13)(q35;q14) и ее вариант t(1;13)(p36;q14), в результате которых возникают соответственно химерные гены PAX3-FKHR и PAX7-FKHR.

15.3. ДРУГИЕ РМС-ПОДОБНЫЕ ОПУХОЛИ

Эти опухоли относят к неблагоприятной гистологии:

Группа опухолей семейства саркомы Юинга (костных и внекостных) характеризуется транслокацией, затрагивающей ген *ews* на хромосоме 22. В большинстве случаев транслокация t(11;22) приводит к появлению химерного транскрипта генов *ews* и *fli1* различных подтипов, в зависимости от конкретной комбинации экзонов. Реже наблюдается транслокация t(21;22)(q22;q12) с образованием химерного гена между *ews* и *erg* или транслокация t(7;22)(p22;q12), приводящая к появлению гибридного гена *ews/etv1*. На основании морфологии и экспрессии антигенов можно выделить три подтипа: классическая саркома Юинга (внекостная СЮ), атипичная саркома Юинга и периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО) ([в немецкой литературе] иногда ее также называют злокачественной периферической нейроэктодермальной опухолью). При всех трех подтипах обнаруживается экспрессия CD99 на клеточной мембране. Экспрессия CD99 не специфична для опухолей семейства саркомы Юинга, но наблюдается при различных опухолях (включая другие мелко-круглоклеточные опухоли), главным образом при лимфомах детского возраста.

15.3.1. Классическая саркома Юинга (внекостная СЮ)

Классическая саркома Юинга состоит из мономорфных круглых клеток, образующих плотные слои. Ядра имеют округлую форму и несколько гиперхромный мелкозернистый хроматин. Цитоплазма почти не видна. Часто обнаруживается второй тип клеток с резко гиперхромными ядрами. Возможно, они соответствуют пре-апоптотическим опухолевым клеткам. Приблизительно в 50% случаев наблюдается положительное ШИК-окрашивание. Окрашивание ретикулиновых волокон указывает на то, что опухолевые клетки почти их не содержат. Кроме антигена CD99, можно видеть низкий уровень экспрессии виментина. Невральная дифференцировка не обнаруживается (НСЭ, S-100, синаптофизин и т.п.). Возможна цитокератин-позитивность отдельных клеток.

15.3.2. Атипичная саркома Юинга

Термин “атипичная саркома Юинга” используется в двух случаях. Во-первых, иногда при цитологии опухолевых клеток, характерной для классической саркомы Юинга, экспрессируется один нейроспецифический антиген, обычно НСЭ или синаптофизин. Вторая группа опухолей позитивна относительно CD99, но их цитология очень необычна для саркомы Юинга. Клетки крупнее и более полиморфны. Ядра с тенденцией к овоидной форме и гиперхромны. Может наблюдаться экспрессия нейрального антигена, но опухоли с атипичной цитологией и без экспрессии нейроспецифических антигенов также относят к этой группе.

15.3.3. Злокачественная периферическая нейроэктодермальная опухоль или периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль (пПНЭО)

Злокачественная периферическая нейроэктодермальная опухоль [в немецкой литературе] идентична периферической примитивной нейроэктодермальной опухоли (пПНЭО); последний термин используется в англоязычной научной литературе. Чтобы избежать путаницы с ПНЭО центральной нервной системы, которая гистологически отличается от опухолей группы саркомы Юинга, был введен термин “злокачественная периферическая нейроэктодермальная опухоль”. Термины “периферическая нейробластома” и “периферическая нейроэпителиома” больше использовать не следует.

Морфология клеток этих опухолей идентична таковой при классической или атипичной саркоме Юинга, но они экспрессируют как минимум два нейроспецифических антигена, таких как НСЭ, S-100, синаптофизин, PGP 9.5 и другие. Образование так называемых

розеток Гомера-Райта (Homer-Wright) или Флекснера также считается признаком невральной дифференцировки пПНЭО, даже если нейроспецифические антигены не экспрессируются вовсе или экспрессируется всего один.

Опухоль Аскина – термин, используемый для пПНЭО грудной стенки. Эта анатомическая локализация характерна для многих опухолей семейства саркомы Юинга, причем наблюдается выраженная невральная дифференцировка.

15.3.4. Синовиальная саркома (СинСар)

В большинстве случаев синовиальная саркома возникает в конечностях, но она может обнаружиться и практически в любом другом месте организма – например, в грудной стенке или в области головы и шеи. У детей и подростков она чаще всего наблюдается в возрасте от 13 до 15 лет. Происхождение опухолевых клеток до сих пор неясно. Ранее подозревалось, что они происходят из синовии, но гистохимические и электронно-микроскопические исследования этого не подтверждают. Тем не менее термин “синовиальная саркома” был оставлен, чтобы избежать путаницы из-за смены названия.

Синовиальные саркомы относятся к так называемым бифазным опухолям, содержащим как эпителиальный, так и мезенхимальный компонент. Мезенхимальные клетки имеют веретенообразный вид и образуют пучки. Эпителиальный компонент можно видеть либо на обычно окрашенных срезах, либо визуализировать путем иммуногистохимического окрашивания на цитокератины. Если на обычным образом окрашенных стеклах опухоль демонстрирует только мезенхимальную дифференцировку, она называется монофазной фибробластической синовиальной саркомой. В этих случаях, а также в случаях, когда эпителиальная дифференцировка не демонстрируется и при использовании иммуногистохимии, важна генетическая характеристика. Пока не было доказано, что монофазная эпителиальная синовиальная саркома в действительности существует. Хотя она широко обсуждается в литературе, ее генетическая характеристика до сих пор отсутствует.

Иммуногистохимически показано, что мезенхимальный компонент синовиальной саркомы экспрессирует виментин. Иногда можно также идентифицировать гладкомышечный актин. Эпителиальные клетки дают положительную реакцию на цитокератин и эпителиальный мембранный антиген (EMA). Цитоплазма веретенообразных клеток дает положительную реакцию на CD99 и bcl-2.

Почти всегда синовиальная саркома связана с типичной транслокацией t(X;18), затрагивающей ген *ssx1*, *ssx2* или *ssx4* на Xp11 и ген *sy1* на 18q11. Встречаются различные варианты сплайсинга. Прогностическая значимость различных генетических изменений обсуждается до сих пор.

15.3.5. Недифференцированная саркома

К этой группе принадлежат все низкодифференцированные саркомы, которые нельзя отнести ни к одной из хорошо известных групп сарком. Дифференцировка клеток часто настолько слабо выражена, что невозможно продемонстрировать гистогенетически типичный характер экспрессии антигенов. Эта группа очень гетерогенна, но во всех опухолях есть экспрессия виментина. Другие антигены отсутствуют или не могут быть соотнесены с известными моделями экспрессии. Диагноз часто ставится путем исключения различных типов саркомы, поддающихся идентификации.

15.3.6. Саркома без дополнительной характеристики

Опухоли из этой группы необходимо рассматривать отдельно от недифференцированных сарком, так как в данном случае дальнейшая спецификация невозможна из-за плохого качества биопсийного материала, низкого процента опухолевых клеток, недостаточной фиксации и других артефактов. Идентифицируется только мезенхимальная дифференцировка. Следует отметить, что у термина “саркома без дополнительной

характеристики” нет единообразного использования в литературе, и поэтому такие опухоли иногда называют недифференцированной саркомой.

15.4. НЕ-РМС-ПОДОБНЫЕ ОПУХОЛИ (НРПО) И ОСОБЫЕ ГИСТОТИПЫ

В эту категорию входят различные саркомы и особые гистотипы с разнообразным гистогенезом и прогнозом. Подробное описание этих опухолей детского возраста, многие из которых очень редки, можно найти в специализированных книгах, таких как Coffin CM, Dehner LP, OrShea PA: *Pediatric Soft Tissue Tumours. A clinical, pathological and therapeutic approach* (Williams & Wilkins, Baltimore, 1997) и Weiss SW, Goldblum JR: *Enzinger's Soft Tissue Tumours* (4th ed., Mosby, St. Louis, USA, 2001).

15.4.1. Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (АФГ)

В прошлом эту разновидность опухолей рассматривали как вариант ЗФГ. Поскольку было показано, что прогноз для пациентов с такой опухолью благоприятен, это заболевание было охарактеризовано как фиброгистиоцитарная опухоль «промежуточной степени злокачественности». Характеристика «злокачественная» была опущена. Около 80% этих опухолей встречаются в младенческом возрасте или у подростков. Были описаны случаи врожденных опухолей. Основные локализации: конечности (особенно бедра, предплечья и локти); реже туловище. Часто опухоль располагается под кожей. У 25% пациентов наблюдаются системные симптомы, такие как анемия, потеря веса, лихорадка, тромбоцитопения и ночные поты. В большинстве случаев опухоль четко ограничена. На периферии часто обнаруживается капсулообразная прослойка соединительной ткани с плотной лимфатической тканью, напоминающая лимфоузел. Опухолевые клетки имеют овоидную или веретенообразную форму и часто образуют заполненные кровью полости. При иммуногистохимическом анализе эти опухоли всегда виментин-положительны. Могут быть идентифицированы десмин, CD68 и лизоцим, а вот эпителиальные и эндотелиальные антигены не экспрессируются никогда.

15.4.2. Альвеолярная мягкотканная саркома (АМГТС)

Альвеолярная мягкотканная саркома – редкая разновидность саркомы с неопределенным гистогенезом. Опухоль состоит из округлых кластеризованных клеток, образующих гнезда. В центре гнезд опухолевых клеток обнаруживаются полости, напоминающие альвеолы. Используя ШИК-диагностическое окрашивание или электронную микроскопию, можно идентифицировать типичные интрацитоплазматические кристаллы. Описана экспрессия виментина, а также миогенных антигенов, хотя миогенное происхождение представляется маловероятным. Альвеолярную мягкотканную саркому классифицируют как саркому высокой степени злокачественности. В ходе болезни нередко возникают метастазы в головной мозг. Обнаружение транслокации t(X;17)(p11;q25) подтверждает диагноз.

15.4.3. Хордома

Хордома – злокачественная опухоль низкой или промежуточной степени злокачественности, которая происходит из остатков нотохорда. Чаще всего она возникает в возрасте после 30 лет и обычно поражает осевой скелет. Хордомы – дольчатые опухоли; опухолевые клетки образуют пласты, тяжи или изолированно располагаются среди обильной миксоидной стромы.

15.4.4. Светлоклеточная саркома (СКС)

Светлоклеточная саркома мягких тканей представляет собой нейроэктодермальную опухоль, называемую также злокачественной меланомой мягких тканей. Около 20-40%

случаев возникают в первые два десятилетия жизни, но редко в возрасте младше 10 лет. Опухоли обычно связаны с сухожилиями и апоневрозами ступней или лодыжек, но были описаны и другие локализации. Опухолевые клетки имеют округлую форму, светлую цитоплазму и обычно собраны в кластеры. При ШИК-окрашивании они дают резко положительную реакцию. Примерно в 10% случаев обнаруживается пигмент меланин. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки могут быть помечены антителами HMB45 и Leu7. Кроме того, наблюдается экспрессия белка S-100. Светлоклеточная саркома характеризуется образованием химерного гена между *ews* (22q12) и *atf1* (12q13).

15.4.5. Выбухающая дерматофибросаркома (ВДФС)

В большинстве случаев эти опухоли возникают в четвертом десятилетии жизни, но ВДФС может также наблюдаться в детском или подростковом возрасте. Около 10–30% случаев возникает в возрасте до 20 лет. Опухоль чаще всего локализуется в туловище, особенно в грудной клетке или брюшной стенке. Реже она возникает в проксимальных частях конечностей, и совсем редко – в их дистальных частях. Нередко она находится в голове или шее. Обычно опухоль растет в виде тугих, четко очерченных и часто многоочаговых кожных узлов. В микроскопической картине можно видеть вихреобразные структуры из веретенообразных клеток, инфильтрирующие окружающие ткани. В большинстве случаев обнаруживается поражение подкожно-жировой клетчатки. В центре опухолевых узелков часто наблюдается более высокая степень дифференцировки, чем на периферии. В некоторых опухолях есть пигментные отложения (так называемые опухоли Беднара). Была описана трансформация в высокозлокачественную фибросаркому. ВДФС дает положительную иммуногистохимическую реакцию на актин и CD34. Наблюдается повышенная экспрессия p53, и обнаружение транслокации t(17;22)(q22;q13) подтверждает диагноз (см. раздел 14.2).

15.4.6. Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль (ДМКО)

Десмопластические мелко-круглоклеточные опухоли принадлежат к числу так называемых “опухолей из мелких круглых синих клеток” со специфическим характером роста. Подавляющее большинство больных – подростки мужского пола. Обычные местоположения опухоли – брюшина и плевра, но были описаны и другие локализации. Опухоль состоит из “гнезд” мелких опухолевых клеток, внедренных в десмопластическую строму. Обычно присутствует совместная экспрессия эпителиальных и мезенхимальных антигенов. Можно идентифицировать транслокацию t(11;22) со слиянием генов *ews* и *wt*. Прогноз у пациентов с этой опухолью обычно плохой.

15.4.7. Внекостная хондросаркома (ВХС)

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

- ***Миксоидная хондросаркома (МухСS, МиксХС)***

Миксоидная хондросаркома возникает в конечностях, чаще всего в бедренной и подколенной ямке. Описывалась также локализация в грудной стенке и в голове. Опухоль состоит из круглых клеток, погруженных в миксоидный матрикс. При иммуногистохимическом окрашивании клетки дают положительную реакцию на виментин и белок S-100.

- ***Мезенхимальная хондросаркома (МесСS, МезХС)***

Этот вариант хондросаркомы демонстрирует бифазную структуру с четко очерченными областями гиалинового хряща с высокой степенью дифференцировки. Хрящевые островки окружены мелкоклеточным опухолевым

компонентом, состоящим из клеток от веретенообразной до круглой формы. В мелкоклеточном компоненте можно идентифицировать характер роста, напоминающий таковой при гемангиоперицитоме. Может наблюдаться формирование остеоида, кальцинация и реактивное костеобразование¹⁵⁸.

15.4.8. Эпителиоидная саркома (ЭС)

Эпителиоидная саркома обычно локализуется в дистальных частях конечностей. Главным образом она возникает в подростковом возрасте. До 75% описанных случаев возникли после предшествовавшей травмы. Основная локализация – 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 центральным некрозом. Можно видеть кальцинацию, образование кости и остеоида. Иммуногистохимия указывает на совместную экспрессию 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.

15.4.9. Эмбриональная саркома печени (ЭСП)

Недифференцированная эмбриональная саркома печени, в прошлом известная как злокачественная мезенхимомма, эмбриональная саркома и фибромиксосаркома, – редкая злокачественная печеночная опухоль. Это четвертая по частота встречаемости злокачественная опухоль печени детского возраста после гепатобластомы, инфантильной гемангиоэндотелиомы и гепатоцеллюлярной карциномы. Микроскопически опухоль включает в себя веретенообразные, овальные или звездчатые клетки с нечеткими границами, ядерным плеоморфизмом и многоядерностью, а также переменной иммунореактивностью на цитокератин, виментин, десмин и альфа-1-антитрипсин. Часто присутствуют внутри- и внеклеточные ШИК-положительные, диастазорезистентные гиалиновые глобулы. Лечение при эмбриональной саркоме печени должно быть таким же, как при ЭМС (обращайтесь в Исследовательский центр CWS по поводу инструкций).

15.4.10. Эндометриальная стромальная саркома (ЭСС)

Саркома матки редко возникает ранее третьего десятилетия жизни. У взрослых саркома матки составляет <5% всех злокачественных опухолей матки. Эндометриальная стромальная саркома – наименее распространенная из всех сарком матки (после муллеровской смешанной опухоли и лейомиосаркомы). Клетки ЭСС напоминают клетки нормальных эндометриальных стромальных клеток в фазе пролиферации. Обычно они дают положительную реакцию на CD-10, но отрицательную на десмин и кальдесмон. Это может быть полезно при дифференциальной диагностике с лейомиомой и лейомиосаркомой¹⁵⁹.

15.4.11. Инфантильная (врожденная) фибросаркома (вФС)

Фибросаркома, описанная ниже, может возникнуть и в раннем возрасте. В этот период пациенты с фибросаркомой имеют *очень благоприятный прогноз* (см. раздел 9.5). Такой благоприятный прогноз был также описан для нейрофибросаркомы, которая сейчас называется злокачественной опухолью оболочек периферических нервов. Поэтому возможно гистогенетическое сродство между этими двумя разновидностями опухолей, по крайней мере у маленьких детей. Высказывалось мнение, что инфантильная/врожденная фибросаркома является низкоклеточным аналогом инфантильного фиброматоза, но этой гипотезе противоречит идентификация транслокации t(12;15) во многих случаях врожденной фибросаркомы. Недавно было показано, что клеточный вариант

мезобластической нефромы содержит ту же самую транслокацию t(12;15)(p13;q25) и тот же химерный ген ETV6-NTRK3, что и инфантильная фибросаркома – опухоль, с которой у него есть общие морфологические и клинические характеристики¹⁶⁰.

15.4.12. Фибросаркома (ФС)

Фибросаркома – саркома с высокой клеточностью, состоящая из веретенообразных клеток. Клетки организованы в пучки, похожие на косяк сельди. Встречаются многочисленные митозы. По определению не экспрессируется ни один дифференцировочный антиген, кроме виментина. Это определение было сформулировано еще до введения в практику высокочувствительного иммуногистохимического анализа. В настоящее время при фибросаркоме допускается слабая миогенная или невральная экспрессия, если присутствует типичная морфологическая структура. Прогноз одинаков для взрослых и для детей старше 10 лет.

15.4.13. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО)

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО, GIST) – самые частые мезенхимальные новообразования желудочно-кишечного тракта у взрослых. Именно к ним относится подавляющее большинство опухолей, которые ранее диагностировались как лейомиомы, лейомиосаркомы и лейомиобластомы. Считается, что ГИСО возникают из кишечных клеток Кахаля или их предшественников. В >80% случаев при ГИСО наблюдаются активирующие мутации генов KIT и PDGFRA, которые кодируют тирозинкиназные рецепторы класса III. Мутации ГИСО кластеризуются в четырех экзонах, причем чаще всего встречаются мутации экзона 9 и 11. Наличие этих мутаций важно, так как сейчас стала доступной таргетная терапия (например, иматинибом или сунитинибом). Обычно ГИСО возникают у взрослых старше 40 лет, а данные о ГИСО у детей и молодых взрослых немногочисленны, так как у них эти опухоли возникают редко. В то же время ГИСО у детей и подростков, по-видимому, отличаются от “взрослых” ГИСО: в основном они возникают у девочек, в большинстве случаев демонстрируют эпителиоидную морфологию и мутации “дикого типа” (то есть типичные для “взрослых” ГИСО мутации экзона 9 and 11 встречаются нечасто), при этом обычно локализируются в желудке. В меньшинстве случаев ГИСО у пациентов детского возраста связана с триадой Карни (Carney) или нейрофиброматозом 1 типа¹⁶¹ (см. главу 14).

15.4.14. Гигантоклеточная опухоль, внекостная

Внекостная гигантоклеточная опухоль – термин, означающий семейство опухолей, чаще всего возникающих из синовия суставных сумок, суставов и сухожильных влагалищ. Они возникают в основном в кистях рук и могут также инфильтрировать кость.

15.4.15. Воспалительные миофибробластические опухоли (ВМФО)

Эти опухоли состоят из фибробластических и миофибробластических пролифератов с плотными воспалительными клеточными инфильтратами, в основном из плазматических клеток. Скорость пролиферации может быть очень высокой. Эти опухоли могут возникнуть почти в любом участке тела. Если они возникают в легких, их называют плазмноклеточной гранулемой согласно более старой номенклатуре. В мочевом пузыре могут также возникнуть миофибробластические пролифераты в виде веретеноклеточных узелков, обычно после предшествующей операции. Большинство воспалительных миофибробластических опухолей следует считать реактивными изменениями с хорошим прогнозом. Тем не менее у некоторых пациентов возникают локальные рецидивы. Кроме того, были описаны метастазы. Поэтому эти образования считают опухолями с неясным злокачественным потенциалом или пограничными опухолями.

15.4.16. Воспалительная миофибробластическая саркома (ВМФС)

Несмотря на многочисленные черты сходства с воспалительными миофибробластическими опухолями, эти саркомы демонстрируют морфологически несомненную клеточную атипию. Процент рецидивов намного выше, чем при ВМФО. Описаны также метастазы. В некоторых случаях трудно различить воспалительную миофибробластическую опухоль и воспалительную миофибробластическую саркому. Часто обнаруживается повышенная экспрессия белка alk-1.

15.4.17. Ювенильная фиброма носоглотки (ЮФН)

Ювенильная фиброма носоглотки (иногда называемая также ювенильной ангиофибромой носоглотки) – редкая, сильно васкуляризованная опухоль, возникающая главным образом у подростков мужского пола. Хотя формально она считается доброкачественной, локальное поведение может быть агрессивным. Сообщалось о значительном числе случаев осложнений и даже о смертельных случаях, особенно в результате интракраниального распространения опухоли или кровоизлияния¹⁶².

15.4.18. Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности (ФМСНЗ)

Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности – особый и очень редкий вариант фибросаркомы. Эта опухоль обычно возникает в проксимальных частях конечностей или в туловище и имеет субфасциальную локализацию. В отличие от миксофибросаркомы, она обычно возникает у молодых взрослых. Хотя в исходной ретроспективной серии (Evans and Goodland) были данные о парадоксально агрессивном поведении с частыми локальными рецидивами и метастазами, в проспективных сообщениях частота рецидивов, метастазов и смертности от болезни составляла соответственно только 9, 6 и 2%¹⁶³. Однако метастазы могут обнаруживаться через много лет, и пациентам показано долговременное последующее наблюдение.

15.4.19. Лейомиосаркома (ЛМС)

В детском возрасте лейомиосаркома встречается редко и составляет около 4% всех мягкотканых сарком. В большинстве случаев она 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. Часто видны некрозы. Обнаруживается значительная экспрессия гладкомышечного актина. Экспрессия десмина обычно гораздо ниже. Существует эпителиоидный вариант с крупными эпителиоидными клетками, имеющими гладкомышечную дифференцировку. Характер иммуногистохимической экспрессии сходен с таковым для классической лейомиосаркомы. Лейомиосаркомы могут возникнуть у детей в состоянии иммуносупрессии. Показана связь с инфицированием ВЭБ. В некоторых случаях снижение дозы иммуносупрессивных препаратов приводило к уменьшению размера опухоли.

15.4.20. Липосаркома (ЛПС)

Липосаркомы очень редко встречаются в детском и подростковом возрасте. Основная локализация – мягкие ткани верхних конечностей, но опухоль может возникнуть и в других местах, таких как голова и шея, подмышечная область или средостение. Чаще всего встречается высокодифференцированная миксоидная липосаркома. Этот подтип липосаркомы принадлежит к группе миксоидных круглоклеточных липосарком с общей транслокацией t(12;16). С микроскопической точки зрения опухоль состоит из веретенообразных клеток, погруженных в рыхлый миксоидный матрикс. Характерны

липобласты с вакуолями. Высокодифференцированная миксоидная липосаркома принадлежит к числу сарком степени злокачественности 1. Круглоклеточная липосаркома, низкодифференцированный вариант из этой же опухолевой группы, нечасто встречается у детей и подростков. Опухоли из группы так называемых высокодифференцированных или дедифференцированных липосарком, которые генетически отличны от группы миксоидных, круглоклеточных липосарком, обычно не встречаются у детей и подростков.

15.4.21. Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ)

Эта мягкотканная саркома, обычно возникающая у взрослых, составляет только 5% всех случаев мягкотканых сарком у детей и подростков. Гистогенез этой опухоли до сих пор не вполне ясен. Несмотря на название, гистогенетически она не родственна гистиоцитам, даже если можно идентифицировать гистиоцитарные антигены. Часто обсуждалось возможное происхождение из миофибробластов, а также дедифференцировка из лейомиосаркомы и ЗООПН, особенно у взрослых. Если у взрослых эта опухоль располагается преимущественно в конечностях, то у детей и подростков ее часто 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 тип может возникнуть после облучения. При иммуногистохимическом исследовании веретенообразные или овоидные клетки дают положительную реакцию на виментин и гистиоцитарный маркер CD68, но могут также экспрессироваться миогенные или невральные антигены.

15.4.22. Злокачественная мезенхимомма (ЗММ)

Существование злокачественной мезенхимомы вызывает вопросы. Известны немногочисленные случаи среди взрослых, хотя этот диагноз уже не используется. Эти опухоли демонстрируют дивергентную дифференцировку. Так как при опухолях детского возраста часто обнаруживается бифазный характер дифференцировки, возникает вопрос, действительно ли такая опухоль бывает у детей. Типичные мезенхимальные опухоли детского возраста с дивергентной дифференцировкой – это злокачественная тритон-опухоль (опухоль нервных оболочек ЗООПН с рабдомиосаркоматозной дифференцировкой), эктомезенхимомма и ДМКО.

15.4.23. Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН)

Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (также существуют названия “злокачественная шваннома” или “нейрофибросаркома” (НФС)) представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей шванновского или нейрофиброматозного происхождения. Различить злокачественную шванному и нейрофибросаркому часто невозможно, особенно при низкодифференцированных саркомах. Поэтому такие опухоли были включены в одну группу. В большинстве случаев опухоли состоят из веретенообразных клеток и имеют различную клеточность. Часто можно видеть периваскулярную конденсацию клеток. В большинстве случаев опухоли иммуногистохимически позитивны в отношении невральных антигенов, особенно S-100, CD56 и НСЭ. Существует эпителиоидный вариант ЗООПН. У маленьких детей ЗООПН, ранее также называвшаяся нейрофибросаркомой (НФС), может иметь лучший прогноз. Таким образом, возможно родство с инфантильной или ювенильной фибросаркомой.

15.4.24. Злокачественная рабдоидная опухоль (ЗРО) мягких тканей (экстраренальная)

Эта опухоль сперва была описана в качестве почечной. Затем морфологически идентичные опухоли были обнаружены и в других участках организма. Эти опухоли состоят из округлых клеток, содержащих внутрицитоплазматические включения промежуточных филаментов. Кроме того, клетки содержат крупное ядро с четко очерченной оболочкой и большим эксцентрическим ядрышком. Большая часть опухоли должна состоять из клеток с такой цитологией. Иммуногистохимически клетки экспрессируют виментин, а большинство из них – цитокератины или ЕМА. Десмин, S-100, и НСЭ идентифицируются лишь в небольшом проценте опухолей. С генетической точки зрения известна мутация гена INI, которая обнаруживается как в экстраренальных, так и в почечных злокачественных рабдоидных опухолях. Такая же мутация продемонстрирована при так называемой атипичной тератоид-рабдоидной опухоли головного мозга.

Важно знать, что многие опухоли, включая рабдомиосаркому, могут иметь очаговую рабдоидно-клеточную дифференцировку. При такой дифференцировке говорят о “рабдоидных признаках”, и ее обнаружение может быть важным, так как сообщалось, что прогноз при саркомах с рабдоидными признаками хуже, чем при саркомах без таких признаков. Это утверждение нужно проверить в рамках более широких исследований.

15.4.25. Миксофибросаркома (МИКС)

Миксофибросаркома – одна из самых обычных сарком у пожилых пациентов, немного чаще возникающая у мужчин. До 20 лет эти опухоли встречаются крайне редко. В основном они возникают в конечностях, при этом рецидивы (главным образом локальные) очень часты. Метастазы возникают обычно при миксофибросаркомах промежуточной и высокой степени злокачественности, приблизительно в 30% случаев. Важно отметить, что образования низкой степени злокачественности могут при последующих рецидивах приобретать более высокую злокачественность и, таким образом, способность к метастазированию.

15.4.26. ПЕКома (ПЕК)

ПЕКома – новообразование с периваскулярной эпителиоидно-клеточной дифференцировкой. Такие опухоли считаются образованиями “промежуточной злокачественности” и очень редки у детей¹⁶⁴.

15.4.27. Меланотическая нейроэктодермальная опухоль детского возраста (опухоль retinal anlage)

Меланотическая (пигментированная) нейроэктодермальная опухоль является редкой разновидностью опухолей. Она 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 “гнезд” и окруженными более мелкими клетками. В более крупных клетках часто встречается пигментация. При иммуногистохимическом исследовании можно видеть экспрессию GFAP, НСЭ, S-100, НМВ-45 и синаптофизина. Крупные клетки также экспрессируют виментин, цитокератин и ЕМА.

В целом меланотическая нейроэктодермальная опухоль детского возраста считается доброкачественным новообразованием, но в 14–45% случаев возникают локальные рецидивы. Приблизительно в 5% случаев обнаруживаются метастазы. Важно отличать эту опухоль от опухолей семейства саркомы Юинга.

15.4.28. Плевропульмональная бластома (ППБ)

ППБ – злокачественная опухоль легких, поражающая детей в возрасте младше 5 лет и, по-видимому, возникающая в процессе развития легких. Она была описана в качестве отдельной разновидности опухолей в 1988 г. (Manivel). Приблизительно в 25% случаев близкие родственники больного имеют другие диспластические или неопластические заболевания, такие как легочные кисты, семейная ППБ, кистозная нефрома и другие новообразования, что указывает на возможное существование синдрома опухолевой предрасположенности. На основании морфологических критериев различают три подтипа: тип I является чисто кистозным, тип III – чисто солидным, а тип II содержит как кистозные, так и солидные элементы. При типах II и III в смертность вносят вклад рецидивы и гематогенные метастазы (часто в головной мозг и кости). Хотя сообщалось, что общий прогноз при ППБ плохой, результат лечения пациентов в клинических испытаниях CWS внушает надежду (см. главу 13)¹⁶⁵.

15.4.29. Плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль (ПФО)

ПФО – мезенхимальное новообразование, встречающееся у детей, подростков и молодых взрослых. Оно характеризуется фиброгистиоцитарной цитоморфологией и многоузловым характером роста. В большинстве случаев опухоль поражает верхние конечности, особенно кисти рук и запястья. Клинически в типичных случаях наблюдаются медленно растущие, безболезненные дермальные или подкожные опухоли с частыми локальными рецидивами и редким лимфогенным и метастатическим распространением.

15.4.30. Сосудистые опухоли

Сосудистые опухоли детского и юношеского возраста обычно представляют собой гемангиомы или сосудистые мальформации. Возможен агрессивный локальный рост, но часто встречается спонтанная регрессия. Злокачественные сосудистые опухоли редко возникают в этой возрастной группе.

- **Гемангиоэндотелиома (ГЭ)**

Существуют различные типы гемангиоэндотелиомы. Морфологически она характеризуется веретенообразными клетками, образующими васкулярные участки. Так называемая капошиформная инфантильная гемангиоэндотелиома часто ассоциируется с синдромом Казабаха-Меррита и локализуется в забрюшинном пространстве. У маленьких детей возможна спонтанная регрессия гемангиоэндотелиомы. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома принадлежит к группе опухолей промежуточной степени злокачественности. Случаются локальные рецидивы, но метастатический потенциал низок. Опухоль характеризуется неправильной формы сосудистыми пространствами с выраженной эндотелиальной выстилкой. Интрацитоплазматический просвет часто заполнен эритроцитами.

- **Гемангиоперицитомы (ГП)**

Существование этой группы опухолей неоднократно обсуждалось. При них в типичных случаях наблюдаются четко очерченные сосудистые просветы, окруженные мелкими округлыми клетками. Типичные “частоколоподобные” структуры, окружающие единичные клетки, обнаруживаются при многих лучше определенных опухолях, и поэтому диагноз “гемангиоперицитомы” ставится только тогда, когда можно выявить опухоли с подобной структурой. По злокачественности они являются промежуточными между доброкачественными и злокачественными. Прогноз при инфантильной гемангиоперицитоме очень хороший.

- **Ангиосаркома (АС)**

Ангиосаркомы очень редки у детей и подростков. Единичные случаи в детском

возрасте связаны с ангиоматозом, наследственным фиброматозом или предшествующим облучением. Прогноз при них плохой. При этих опухолях наблюдаются сосудистые просветы резко неправильной формы с выстилкой из полиморфных эндотелиоподобных клеток с плеоморфными ядрами. В высокодифференцированных областях может отсутствовать атипия. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживается экспрессия CD31, антигена, связанного с фактором VIII, и тромбомодулина. Иногда присутствуют виментин и цитокератин.

15.5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНАПЛАЗИИ

Следует документировать наличие анаплазии, которая может встречаться также при альвеолярной РМС. Анаплазия диагностируется, если опухоль содержит клетки с крупными дольчатыми гиперхромными ядрами (как минимум втрое крупнее, чем ядра соседних клеток) и атипичными (многополюсными) митозами. Важно также документировать расположение этих клеток: очаговое или диффузное.

15.6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ САРКОМ (НРПС)

Определение степени злокачественности НРПС представляет собой одну из самых обсуждаемых и сложных проблем. Степень злокачественности обычно описывает агрессивность опухоли и историю ее естественного развития. Она определяется комбинированной оценкой гистологических характеристик:

- Степень клеточности,
- Клеточный плеоморфизм или анаплазия,
- Митотическая активность,
- Степень некроза.

В общем случае опухоли низкой степени злокачественности характеризуются локальной агрессивностью, но низкой тенденцией к метастатическому распространению. Опухоли высокой степени злокачественности встречаются чаще, имеют более инвазивное поведение и высокую склонность к метастазированию. Некоторые гистотипы (например, синовиальная саркома, альвеолярная мягкотканная саркома, ангиосаркома) должны считаться опухолями высокой степени злокачественности независимо от митотического индекса, некроза и клеточности.

Детскими и взрослыми онкологами за много лет были сформулированы различные системы степеней злокачественности (обычно включающие в себя три степени) для предсказания клинического хода и прогноза болезни и для идентификации риска-адаптированного лечения. К сожалению, универсально принятой системы не существует. Системы, используемые чаще других (POG для опухолей детского возраста и FNCLCC для сарком взрослого возраста), имеют множество ограничений из-за низкой воспроизводимости и высокой доли ошибок¹⁶⁶.

Применяя любую систему оценки степени злокачественности, следует принимать во внимание следующие соображения:

- Оцениваться должны только опухоли без предшествующего лечения.
- Образцы должны храниться надлежащим образом и быть представительными для характеристики всей опухоли.
- Оценка должна производиться только после точной диагностики гистотипа и не может использоваться вместо нее. Фактически при некоторых гистотипах сам по себе диагноз идентифицирует опухоль как новообразование высокой степени злокачественности, после чего дальнейшая оценка не нужна. При некоторых других саркомах (таких как эпителиоидная саркома, альвеолярная мягкотканная саркома, светлоклеточная саркома, ангиосаркома, внекостная миксоидная

хондросаркома) биологическое поведение опухоли нельзя предсказать на основе какого бы то ни было морфологического параметра, используемого в классических системах оценки степени злокачественности.

Оценка по шкале POG или FNCLCC должна быть рассмотрена патоморфологами по месту жительства и экспертами. Одной из важных целей данного исследования является проспективная оценка обеих систем с точки зрения их значимости для определения прогноза у детей с НРПС. Однако определение степени злокачественности не будет использоваться при стратификации терапии в данном протоколе. Системы POG и FNCLCC приведены в приложениях (24.7, 24.8).

16. БИОЛОГИЯ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМ

16.1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Молекулярно-генетические исследования существенно улучшили наше понимание солидных опухолей детского возраста. Точная диагностика и надлежащие процедуры стадирования принципиально важны для определения специфического противоопухолевого лечения и прогноза. Кроме классических гистопатологических и иммуногистохимических маркеров, многие саркомы характеризуются опухолеспецифичными хромосомными транслокациями (Табл. 48). Точки разрыва при этих транслокациях в основном располагаются в кодирующих областях транскрипционных регуляторных генов. Экспрессия этих гибридных генов приводит к химерным регуляторам транскрипции с измененными регуляторными характеристиками по сравнению с белками дикого типа. Установление непротиворечивой взаимосвязи между химерными генами и конкретными типами опухолей расширяет возможности дифференциальной диагностики. Поэтому исследовательская группа CWS рекомендует включать молекулярные анализы в программу начальных диагностических исследований образцов опухолей¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

16.1.1. РМС-подобные опухоли

Альвеолярную **рабдомиосаркому** (аРМС) можно отличить от эмбриональной (эРМС) по характерным хромосомным транслокациям (Табл. 48). Приблизительно в 85% случаев при аРМС возникает химерный ген с участием *pax3* (2q35; 75%) или *pax7* (1p36; 10%) и гена *fkhr* транскрипционного фактора, содержащего домен forkhead (13q14)¹⁷⁰⁻¹⁷². Для эРМС пока не идентифицирован ни один транслокационный маркер. Повышенная экспрессия фетального ацетилхолинового рецептора (γ AchR) была описана для всех рабдомиосарком¹⁷³, но также и для других сарком. Поэтому присутствие мРНК, кодирующей γ AchR, не может служить предметом поиска при анализах на рабдомиосаркому методом ОТ-ПЦР. Экспрессия мРНК миогенина и MyoD1 также использовалась в качестве маркера для диагностики РМС методом ОТ-ПЦР и для анализа минимальной резидуальной болезни¹⁷⁴. В некоторых случаях рабдомиосаркомы наблюдается амплификация генов MYCN, MDM2 и CDK4. Среди других генов, связанных с рабдомиосаркомой, можно назвать IGF2, ATR, PTCH, CDKN2A (P16 INK4A), CDKN2B и TP53. Сообщалось о прочих многочисленных хромосомных аномалиях – в частности, о приобретении генетического материала на хромосомах 2, 8, 12 и 13, которые ассоциируются с эмбриональных подтипом^{175,176}.

Опухоли из **семейства саркомы Юинга** (костная и мягкотканная саркома Юинга, периферические нейроэктодермальные опухоли) в 85% случаев демонстрируют перестройки гена *ews* (21q22). Соответствующая хромосомная транслокация ведет к слиянию гена *ews* с генами семейства *ets*: *fli1* (11q24), *erg* (21q22) или, в более редких случаях, *elaf* (17q22), *etv1* (7q22) или *fev* (2q33)^{171,177-180}.

Генетическая аберрация, характеризующая **синовальную саркому**, – транслокация гена *syt-gene* (18q11) со слиянием с высокгомологичными генами *ssx1*, *ssx2* или (редко) *ssx4*

(все эти гены расположены на Xp11). Эти транслокации встречаются в 95% случаев опухоли¹⁸¹.

16.1.2. Не-РМС-подобные опухоли

Опухолеспецифические транслокации были идентифицированы для многих других редких сарком (Табл. 48).

Появление этих химерных генов может служить маркером при диагностике опухолей и ведении пациентов. Для некоторых видов сарком (опухоли семейства саркомы Юинга, альвеолярная рабдомиосаркома и синовиальная саркома) ограниченная вариабельность альтернативных слияний генов часто позволяет определить подтипы опухолей с определенным клиническим поведением¹⁸²⁻¹⁸⁸. Эти результаты еще необходимо проверить на более масштабных сериях пациентов, получавших однотипное лечение. Поэтому прогностическое значение различных слияний генов будет проспективно исследоваться среди пациентов, получающих лечение согласно настоящим рекомендациям.

Таблица 48. Опухолеспецифические транслокации и другие генетические аберрации при мягкотканых сарcomaх

Тип опухоли	Транслокация	Химерные гены
Альвеолярная мягкотканная саркома (ASPS, АМГТС)	t(X;17)(p11;q25)	asps-tfe3
Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (AFH, АФГ)	t(12;22)(q13;q12)	fus-atf1
	t(12;16)(q13;p11)	fus-atf1
Саркома Юинга / пПНЭО	t(11;22)(q24;q12)	ews-flil1
	t(21;22)(q22;q12)	ews-erg
	t(7;22)(p22;q12)	ews-etv1
	t(17;22)(q12;q12)	ews-elaf
	t(2;22)(q33;q12)	fus-erg
		ews-fev
	inv (22)	ews-zsg
Светлоклеточная саркома (CCS, СКС)	t(12;22)(p13;q12)	ews-atf1
Врожденная (инфантильная) фибросаркома (cFS, вФС)	t(12;15)(p13;q25-26)	etv6-ntrk3
Выбухающая дерматофибросаркома (DFSP, ВДФС)	t(17;22)(q22;q13)	colla1-pdgfb
Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль (DSRCT, ДМКО)	t(11;22)(p13;q12)	ews-wt1
Эндометриальная стромальная саркома (ESS, ЭСС)	t(7;17)(p15;q21)	jazf1-jjaz1
Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности (LGFMS, ФМЧЗ)	t(7;16)(q32-34;p11)	fus-creb3l1
		fus-creb3l2
Злокачественная рабдоидная опухоли (MRT, ЗРО)	t(1;22)(p36;q11.2)	hSNF5/INI1
Внекостная	t(9;22)(q22;q12)	ews-chn

миксохондросаркома (МухСS, МиксХС)	t(9;17)(q22;q12)	rbp56-chn
	t(9;15)(q22;q21)	chn-tcf12
Миксоидная липосаркома (LPS, ЛПС)	t(12;22)(p12;q13)	ews-chop
	t(12;16)(p11;q13)	fus-chop
Альвеолярная рабдомиосаркома (аРМС)	t(2;13)(q35;q14)	pax3-fkhr
	t(1;13)(p36;q14)	pax7-fkhr
Синовиальная саркома (СинСар)	t(X;18)(p11;q11)	syt-ssx1
		syt-ssx2
		syt-ssy4
Липома	t(3;12)(q27-28;q14-15)	hmgic-lpp
	der(12)(q13-15)	hmgic rearrangement
Воспалительные миофибробластические опухоли (ВМФО)	t(1;2)(q21;p23)	tpm3-alk
	t(2;19)(p23;p13)	tpm4-alk
	t(2;17)(p23;q11)	cltc-alk
	t(2;11)(p23;p15)	cars-alk
	t(2;2)(q12;p23)	ranbp2-alk

Кроме диагностической и прогностической значимости, опухолеспецифические слияния генов ведут к кодированию новых белков, которые могут подвергаться внутриклеточному процессингу и связаны с молекулами МНС класса I на поверхности опухолевых клеток, презентующими Т-клеточные антигены; это дает потенциальную основу для иммунотерапевтических подходов^{189,190}.

Также существует несколько стратегий для модуляции функции экспрессируемого химерного белка в опухолевых клетках в зависимости от химерных генов, отвечающих за поддержание жизнеспособности клетки. Эти стратегии включают вмешательство в пост-трансляционную модификацию, которая требуется для функционирования гена, ингибирование связанных с его функцией кофакторов, а также выработку веществ, которые будут конкурентно вмешиваться в функционирование в ходе последующих звеньев каскада.

16.2. ТКАНЕВЫЕ МИКРОПАНЕЛИ ПРИ М₂ТС

Было показано, что анализ профиля экспрессии генов может использоваться для надежной классификации разнообразных опухолей¹⁹¹⁻¹⁹⁵ и способствует дальнейшей молекулярной характеристике и классификации в рамках гетерогенной группы мягкотканых сарком детского возраста. Таким образом, облегчается диагностическая и прогностическая классификация¹⁹², могут быть прояснены процессы туморогенеза, идентифицированы новые объекты для терапии и развиты стратегии лечения. Недавно в сотрудничестве с Исследовательской группой CWS было показано¹⁹⁴, что при идентификации транскрипционной экспрессии посредством гибридизации РНК из *in vivo* биопсий с олигонуклеотидными панелями компании Affymetrix и при ОТ-ПЦР-подтверждении для определенного подмножества генов можно различать рабдомиосаркомы, положительные и отрицательные по отношению к транслокациям PAX. Надежная генетическая подпись из нескольких сотен генов указывает на то, что несколько рассматриваемых генов прямо или косвенно регулируются продуктами слияния [PAX3(7)/FKHR] в транскрипционно-положительных опухолях. Данные по экспрессии позволили определить панель специфических маркерных белков, пригодных для иммуногистохимической классификации РМС на подгруппы (альвеолярная или эмбриональная). Этот подход был успешно исследован на тканевых микропанелях в ходе дальнейшего совместного проекта Исследовательской группы CWS и Университета Цюриха^{194,196}.

16.3. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Молекулярная характеристика опухолей стала стандартным диагностическим инструментом в дополнение к гисто- и иммунопатологическим методам. Во многих случаях она позволяет провести очень точную диагностику. Для оптимальной гистологической характеристики и правильной классификации сарком необходима молекулярная диагностика, которую следует проводить всем пациентам. Анализ молекулярно-генетических изменений, их корреляции с гистотипами и клиническим исходом заболевания может помочь в разработке новых значимых прогностических факторов и мишеней для терапии.

Обратите внимание:

Чтобы провести молекулярно-генетический анализ, необходимы образцы опухолевой ткани, предпочтительно свежей/замороженной, на момент первоначальной диагностики (см. Рис. 4 по поводу работы с образцом). В случае участия в биологическом исследовании минимальной резидуальной/метастатической болезни необходимо хранение первоначальных образцов костного мозга и крови с ЭДТА (глава 16.5).

Основой молекулярно-патологической характеристики является адекватное хранение исследуемого материала. Начиная с 1992 г. “Опухолевый банк” CWS функционирует в Ольга-госпитале (г. Штутгарт) в качестве части тканевого банка “Эмбриональные опухоли” Немецкого общества по детской онкологии и гематологии (GPOH) под руководством профессора Dr. F. Berthold в Кельне¹⁹⁷. Централизованный сбор опухолевого материала и других тканей проводится с целью упростить и оптимизировать проведение биологических исследований. Поэтому молекулярная диагностика и дальнейшие исследования на опухолевых тканях пациентов будут проводиться и координироваться через центральный опухолевый банк CWS в Штутгарте, Германия.

16.4. ОБЩИЙ ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЯ МРБ/ММБ

Это биологическое исследование, проводимое Исследовательской группой CWS. Ниже в общих чертах описаны предпосылки к этому исследованию и его общая структура. Дальнейшая информация приведена на домашней странице CWS или доступна через Исследовательский центр CWS.

Цито- и гистологический скрининг образцов костного мозга до сих пор считается “золотым стандартом” в ходе первоначального стадирования пациентов с солидными опухолями. Однако эти исследования имеют лишь ограниченную ценность, так как только морфологический анализ не позволяет установить опухолевую клеточную инфильтрацию ниже уровня в 1%. Для мониторинга минимальной резидуальной болезни (МРБ) были разработаны методы, обеспечивающие существенно более высокую чувствительность. Чаще всего используются иммуноцитология, ОТ-ПЦР и проточная цитометрия; при этом они различаются по изучаемым объектам (единичные клетки, РНК-транскрипты), измеряемым параметрам (число опухолевых клеток, экспрессия антигенов, цитоморфология, цитогенетические аберрации, уровень/число РНК-транскриптов), специфичности (одно- или многопараметрический анализ) и чувствительности (число изучаемых клеток). Для солидных опухолей клиническая значимость МРБ наиболее широко изучалась у пациенток с раком молочной железы, но о ее значимости при МгТС известно мало. Недавно было показано, что прогноз для пациентов с локализованной опухолью Юинга и микрометастазами (по данным ОТ-ПЦР) сравним с прогнозом для пациентов с макрометастазами с точки зрения исхода болезни и характера рецидивирования^{198,199}. К сожалению, эти исследования производились без анализа количества остаточных опухолевых клеток. Точный подсчет резидуальных опухолевых клеток в костном мозге и крови может выявить их будущее влияние на распределение

больных по группам риска и терапевтическую стратегию у пациентов с распространенной болезнью, но потенциальному клиническому применению этих методов должны предшествовать тщательная стандартизация и обоснование в рамках многоцентровых исследований. Более того, преимущества терапевтического вмешательства на основе определения МРБ пока неясны и должны быть продемонстрированы в клинических испытаниях. Пока нет клинически значимых данных об успешной терапии МРБ, терапевтические вмешательства на основании обнаружения МРБ не рекомендуются. Сохраняющееся гематологическое распространение опухоли даже после начала химиотерапии может быть одним из основных препятствий, осложняющих использование аутологичных клеток-предшественников, которые могут быть загрязнены опухолевыми клетками. Молекулярный мониторинг продуктов афереза может помочь оценить степень контаминации опухолевыми клетками и качество используемых методов очистки. Кроме того, он может быть полезен для оценки прогностической роли контаминации аутологичных трансплантатов. Необходимость процедур очистки в клинической практике является предметом споров, так как трудно продемонстрировать клоногенный потенциал опухолевых клеток, использованных для реинфузии. Клинические наблюдения показывают, что рецидивы возникают из остаточных участков опухоли, а не из злокачественных клеток, полученных при реинфузии. Недавно было постулировано, что присутствие критического числа опухолевых клеток, загрязняющих трансплантат, может вызвать защитный противоопухолевый иммунный ответ после аутологичной трансплантации²⁰⁰.

В этой связи мы инициировали исследование по проспективной оценке минимальной резидуальной и минимальной метастатической болезни с использованием количественной ПЦР в режиме реального времени в качестве сопутствующего проекта при исследовании CWS-2002-P и будем продолжать предлагать эти анализы пациентам, зарегистрированным в CWS-SoTiSaR и получавшим лечение согласно настоящим рекомендациям, если у первичной опухоли есть транслокационный маркер (aPMS, саркома Юинга и синовиальная саркома; около 20% пациентов с МгТС).

Ввиду высокой чувствительности ОТ-ПЦР (до 10^{-6}) становится возможным выявить в костном мозге или крови минимальное число метастатических опухолевых клеток при первичной диагностике или же минимальную резидуальную болезнь (МРБ) при последующем наблюдении. Можно выявлять их даже в различных жидких биоматериалах, продуктах афереза или тканях в области первичной опухоли, которая была иссечена при повторном плановом удалении.

Обратите внимание:

Мониторинг минимальной метастатической и минимальной резидуальной болезни (ММБ/МРБ) возможен только в случае, если при постановке диагноза в образце опухоли может быть идентифицирован опухолеспецифический гибридный транскриптный маркер. Эти пациенты могут участвовать в сопутствующем исследовании ММБ/МРБ. Подробнее см. в таблице 49.

Таблица 49. Исследования ММБ/МРБ

График забора образцов у пациентов с известными транслокационными маркерами.

Диагностика ММБ/МРБ	При постановке диагноза (возможно, тж. для плановой повторной операции)	В ходе терапии (после 3-го курса, обычно неделя 9)	В конце терапии (в общем случае неделя 27)	Послед. наблюдение (раз в 6 месяцев не менее 2 лет)	Рецидив
Опухоли (см. Рис. 4)	X				X

Костный мозг (ЭДТА, 2 точки аспирации, из каждой по 5 мл)	X	X*	X*	X*	X
Периферическая кровь (ЭДТА, 10 мл)	X до операции (возможно, и после операции)	X	X	X	X до операции (возможно, и после операции)

* Обязательно для пациентов с цитологически подтвержденным поражением КМ;
по желанию, если при первичной диагностике не было обнаружено поражения костного мозга, но все равно производятся анестезия или пункция КМ

Пункция (аспирация) костного мозга при первичной диагностике и при рецидиве проводится в качестве стандартного исследования у всех пациентов. Больным с цитологическими признаками поражения костного мозга при постановке диагноза также регулярно проводится пункция костного мозга при оценках состояния в ходе последующего наблюдения. Получаемые образцы могут также использоваться для исследований ММБ/МРБ.

Для пациентов с локализованной опухолью, желающих участвовать в исследовании ММБ/МРБ, дополнительная аспирация костного мозга должна производиться после 3-го курса химиотерапии (обычно это неделя 9) и в конце терапии (в общем случае неделя 27). Чтобы избежать обнаружения опухолевых клеток, распространившихся в ходе удаления или биопсии первичной опухоли, аспирация образцов костного мозга и крови должна производиться до любого хирургического вмешательства.

Обратите внимание: Молекулярная диагностика и исследования ММБ/МРБ могут также производиться у пациентов с опухолью стадии IV. Если производится забор стволовых клеток периферической крови (СКПК), можно оценить опухолевую контаминацию в необработанных продуктах афереза или после селекции стволовых клеток (CD34-позитивные и негативные фракции). За дальнейшей информацией обращайтесь в молекулярно-биологическую лабораторию Исследовательского центра CWS.

16.5. ХРАНЕНИЕ ОБРАЗЦОВ ТКАНЕЙ

По возможности не высылайте материалы по пятницам или накануне праздников.

Если образец уже взят и должен быть выслан в пятницу, сообщите в лабораторию по телефону (не факсом и не электронной почтой).

Образцы должны быть подготовлены и высланы в Опухолевый банк в Штутгарте в соответствии с инструкциями Tumorbox (Tissue Network). Если они недоступны, ткани высылаются согласно нижеследующим рекомендациям и приоритетам (в зависимости от количества имеющейся ткани). См. также Рис. 4.

1. Опухоль, подвергнутая быстрой заморозке в жидком азоте, в пластиковых пробирках.

В идеале ткань должна быть нарезана на фрагменты объемом 0.3–1 см³. Цилиндр, полученный методом Tru-cut, должен быть целиком заморожен в пластиковых пробирках. Замораживание должно производиться не позднее чем через 30 минут после резекции.

2. Свежая опухолевая ткань в среде RPMI или в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия:

Срочная доставка при комнатной температуре для цитогенетических и культуральных исследований.

3. Образец нормальных тканей пациента, если это возможно (например, кожи, скелетных мышц, мягких тканей), подвергнутый быстрому замораживанию в жидком азоте.

Для всех пациентов при постановке диагноза и для пациентов с идентифицированным опухолевым маркером, участвующих в исследованиях МРБ в ходе последующего наблюдения, должны высылаться следующие образцы (см. формы в приложениях):

- **5 мл костного мозга из двух различных точек аспирации в пробирках с ЭДТА и соответствующие мазки**
- **10 мл периферической крови в пробирках с ЭДТА**

Образцы продуктов афереза можно высылать без дальнейших манипуляций.

17. ИНСТРУКЦИИ ПО ХИМИОТЕРАПИИ

Все применяемые препараты лицензированы в Европе и прошли клинические испытания фазы II. Нижеследующие инструкции не освобождают лечащего врача от его/ее обязанностей получать информацию о новейшем опыте применения соответствующих препаратов, предоставляемую фармацевтическими компаниями. Интенсивность химиотерапевтического режима требует тщательного мониторинга во избежание побочных эффектов. Следует избегать неоправданного сокращения дозировок и ненужных задержек в лечении.

17.1. ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ

17.1.1. Условия начала/прекращения химиотерапии

Курсы химиотерапии в рамках настоящего протокола можно начать только при выполнении следующих условий:

- отсутствие беременности
- хорошее клиническое состояние пациента
- отсутствие мукозита
- отсутствие признаков инфекции и отсутствие лихорадки по крайней мере в течение 3 дней после последнего эпизода инфекции
- отсутствие значимой дисфункции органов (особенно почек, печени, сердца и ЦНС)

Гематологические критерии для интенсивного лечения:

Лейкоциты $\geq 2000/\text{мл}$ (и/или АЧН $\geq 500/\text{мл}$) и тромбоциты $\geq 100\,000/\text{мкл}$.

Гематологические критерии для поддерживающей терапии (О-ТI/E или МТХ/VBL):

Лейкоциты $\geq 2000/\text{мкл}$ (и/или АЧН $\geq 1000/\text{мл}$) и тромбоциты $\geq 100\,000/\text{мкл}$. Терапия корректируется в зависимости от клинического статуса, функции органов и анализов крови пациента (например, функция сердца, нейтропения), чтобы уменьшить необходимость в стационарном лечении. В случае уровня лейкоцитов $< 1500/\text{мкл}$ (и/или нейтрофилов $< 500/\text{мкл}$) или тромбоцитов $< 50\,000/\text{мкл}$ лечение необходимо прервать!

Контроль во время химиотерапии

В ходе интенсивного лечения:

- Тщательный мониторинг основных показателей жизнедеятельности, баланса жидкости.
- Регулярный контроль ОАК, электролитов, функции печени, почек и сердца.
- При использовании ифосфамида или циклофосфамида – регулярные анализы мочи с использованием индикаторных полосок и анализы газов крови (бикарбонат). Регулярный мониторинг нефротоксичности.
- Регулярный контроль ЭхоКГ и ЭКГ при терапии с использованием антрациклинов.
- Регулярные педиатрические аудиометрические обследования при терапии с использованием карбоплатина.

- Регулярные клинические обследования и ведение документации.
- В ходе поддерживающей терапии:
- Регулярные анализы мочи с помощью индикаторных полосок, производимые родителем/опекуном.
 - Анализы крови: как минимум раз в 4 дня, в том числе в периоды, когда терапия не проводится.
 - Печеночные/почечные пробы и общий белок раз в неделю.
 - Контроль ЭКГ/ЭхоКГ (суточный мониторинг ЭКГ) перед каждым курсом с идарубицином.
 - Регулярные клинические обследования и ведение документации.

17.1.2. Изменения лекарственной терапии в фазе поддержки (O-TI/E)

При появлении любых признаков кардиотоксичности до или во время пероральной поддерживающей терапии O-TI/E следует исключить прием идарубицина. Кумулятивная доза ЕТО не должна превышать 3000 мг/м² из-за риска вторичных злокачественных заболеваний. Если в наличии нет IDA и ЕТО, можно использовать трофосфамид в качестве монотерапии. Если при ЭхоКГ наблюдаются какие-либо признаки поражения сердца, не следует использовать идарубицин или монотерапию трофосфамидом.

17.1.3. Химиотерапия и операция

После обширной первичной операции не следует начинать химиотерапию ранее, чем на седьмой день после хирургического вмешательства. Химиотерапию следует начинать, невзирая на небольшие раневые инфекции или мелкие открытые раны, чтобы избежать долгих перерывов в терапии, которые являются важным фактором, препятствующим успеху лечения. До начала химиотерапии после первичной операции должно пройти не более четырёх недель!

17.1.4. Химиотерапия и облучение

Чтобы воспользоваться преимуществами синергетического эффекта химиотерапии и облучения, следует применять оба метода близко друг к другу по времени. **В общем случае следует избегать синхронного применения лучевой терапии и химиотерапии с использованием адриамицина или актиномицина D** из-за высокого риска серьезной токсичности. Однако облучение будет продолжаться 5–6 недель, и важно не уменьшить кумулятивные дозы лекарств слишком сильно.

Если используется конвенциональное фракционирование и перерыв в химиотерапии из-за облучения превышает 4 недели, можно вводить пациенту ифосфамид/винкристин ± этопозид, если нет других противопоказаний (общее состояние, местная токсичность). Введение актиномицина D и антрациклинов после облучения должно производиться с осторожностью из-за возможных отсроченных реакций в ранее облученных областях (radiation recall effect). Поэтому актиномицин D и антрациклины могут вводиться как минимум за 2 недели до и через 2 недели после лучевой терапии. Пропущенная доза дактиномицина не будет вводиться позже. Если приходится пропускать ввод антрациклинов, следует заменить ими актиномицин D в последнем курсе IVA.

Вариант с параллельным применением облучения и антрациклинов можно рассмотреть в следующих случаях:

- Проводится лечение по поводу опухолей конечностей;
- В поле облучения не включены слизистые оболочки.

Следует, однако, отметить, что параллельное применение облучения и антрациклинов связано с существенным риском серьезных кожных реакций.

Когда в поле облучения входит печень, следует исключить параллельное применение химиотерапии, особенно актиномицина D.

17.1.5. Интратекальная химиотерапия

На основании имеющихся данных Исследовательской группы CWS и литературных данных невозможно оценить роль интратекальной химиотерапии. Для используемых сейчас препаратов для интратекальной терапии не доказана такая же эффективность при мягкотканых саркомах с поражением ЦНС и вовлечением ликвора. Однако наблюдалось сокращение числа опухолевых клеток в ликворе при параменингеальных опухолях с положительным результатом анализа ЦСЖ на опухолевые клетки (см. раздел 20.2).

Таким образом, показания к интратекальной терапии неочевидны, но в любом случае ограничиваются пациентами с положительным результатом анализа ликвора на опухолевые клетки.

Если применяется интратекальная терапия, можно воспользоваться рекомендациями CWS-2002-P:

препарат:	тиотепа и/т
дозировка:	5 мг/м ²
время введения:	в день 1 первых курсов в/в химиотерапии. Продолжительность зависит от токсичности и ответа с точки зрения и/т опухолевой нагрузки

Помните о кумулятивной токсичности в случае одновременного облучения!!!

17.2. МОДИФИКАЦИЯ ДОЗИРОВОК ДЛЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕ 1 ГОДА

Не существует рандомизированных испытаний, где изучалась бы адаптация дозировок у младенцев. В нижеследующих примерах описаны возможные модификации в зависимости от возраста или токсичности (см. Табл. 50). Они могут использоваться только в качестве рекомендаций.

Возраст ≤ 3 месяцев

Эти пациенты должны первоначально получать терапию VA или VAC в дозах, рассчитанных на 1 кг веса тела, с дополнительным сокращением дозировок на 1/3 (см. 12.1.3). Следует избегать введения антрациклинов и ифосфамида в начальных курсах.

Возраст > 3 месяцев и ≤ 6 месяцев

Дозы препаратов рассчитываются на 1 кг веса тела с дополнительным сокращением дозировок на 1/3.

Возраст > 6 месяцев и ≤ 12 месяцев (или вес тела ≤ 10 кг)

Дозы препаратов должны рассчитываться на 1 кг веса тела без дальнейшего сокращения.

В общем случае:

В случае переносимости нужно в следующем курсе увеличить дозы лекарств до полных. Ифосфамид не должен вводиться детям младше 3 месяцев в начальных курсах (курсе), однако его следует вводить в последующих курсах по мере роста ребенка, если химиотерапия хорошо переносится.

Антрациклины не следует вводить детям, которым при постановке диагноза меньше 3 месяцев. Поэтому первоначально у этих детей следует использовать циклы VA (VAC), а затем I²VA.

Таблица 50. Модификация дозировок для детей младше 1 года

Возраст	Препараты и расчет дозировок	Режим
0 – 3 месяцев	Дозы лекарств рассчитаны на вес тела*. Дополнительное сокращение доз на 1/3. Расчет СУС по весу тела (20 мг/кг). Не вводится ифосфамид. Не вводятся антрациклины.	VA или VAC

> 3 - ≤ 6 месяцев	Дозы лекарств рассчитаны на вес тела*. Дополнительное сокращение доз на 1/3. При переносимости увеличить в следующем курсе до полной дозы.	VA, I ² VA или VAIA (в зависимости от группы риска)
> 6 – ≤ 12 месяцев (или ≤ 10 кг)	Дозы лекарств рассчитаны на вес тела*. Без дальнейшего сокращения доз.	VA, I ² VA или VAIA (в зависимости от группы риска)
> 12 месяцев и > 10 кг	Полная доза на м ² , без дальнейшего сокращения. Если > 12 месяцев, но < 10 кг, то дальнейшие расчеты на вес тела.	VA, I ² VA или VAIA (в зависимости от группы риска)

* Дозировки в расчете на вес тела: $1 \text{ м}^2 = 30 \text{ кг}$ ($\text{мг/м}^2 = \text{х}/30 \text{ мг/кг}$)

Пациенты с ожирением:

Проблема корректировки доз лекарств у пациентов с ожирением остается спорной. Нет данных о необходимости корректировки дозировок у пациентов с МГТС детского возраста. Для самого распространенного онкозаболевания детского возраста, ОЛЛ, в некоторых публикациях указано, что ожирение не влияет на токсичность и на клинический исход у больных детей и подростков с ОЛЛ²⁰¹. В других сообщениях указано на худшие результаты лечения этих пациентов независимо от изменений в дозировках химиопрепаратов и токсичности терапии²⁰². В целом можно сказать, что необходимость или преимущества корректировки доз препаратов у пациентов с ожирением в настоящее время неясна и нельзя дать четкие рекомендации.

Нижеследующие рекомендации были сформулированы исследовательской группой ALL-BFM (группа “Берлин-Франкфурт-Мюнстер” по лечению ОЛЛ).

Рекомендуются следующие возможности (существующее определение ожирения по версии ВОЗ – индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 (расчетный ИМТ = вес тела (кг) / рост (м)²):

Корректировка доз препаратов:

- при расчете по площади поверхности тела (ППТ):

Допустимо использовать среднее от дозировок, рассчитанных по площади поверхности тела (ППТ, BS) и скорректированной площади поверхности тела (СППТ, ABS):

- $\text{ППТ} = [\sqrt{(\text{ВТ} * \text{рост})}] / 60$
- $\text{СППТ} = [\sqrt{(\text{СВТ} * \text{рост})}] / 60$

(пример: для пациента мужского пола весом 50 кг и ростом 125 см ППТ составляет 1.32, а СППТ 1.1; гипотетическая доза лекарства 1000 мг/м² составит 1320 мг при расчете по СППТ и 1100 мг при расчете по ППТ; «средняя» доза равна 1215 мг).

- при расчете по весу тела:

Допустимо использовать среднее от дозировок, рассчитанных по фактическому весу тела (ВТ, BW) и скорректированному весу тела (СВТ, ABW), который рассчитывается так:

$\text{СВТ} = (\text{вес тела (ВТ)} - \text{идеальный вес тела (ИВТ)}) * 0.4 + \text{ИВТ}$; это уравнение подразумевает, что 40% веса, превышающего идеальный, состоит из нежировых тканей.

Значения ИВТ можно получить из таблиц, где они приведены в зависимости от роста и телосложения, или из уравнений, предложенных Devine в 1974 г. в качестве широко применяемых эмпирических оценок:

- $\text{ИВТ}_{\text{муж}} = 45.3 + 0.89 \times (\text{рост (см)} - 152.4) + 4.5$
- $\text{ИВТ}_{\text{жен}} = 45.3 + 0.89 \times (\text{рост (см)} - 152.4)$

(пример: для пациента мужского пола весом 50 кг и ростом 125 см ИВТ равен 25 кг, а СВТ – 35 кг).

В любом случае дозы химиопрепаратов необходимо перерасчитывать для каждого курса химиотерапии в соответствии с весом и площадью поверхности тела в настоящее время.

17.3. ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ

Ниже указаны наиболее обычные побочные эффекты препаратов, используемых при рекомендованной терапии. Лечащие врачи должны ознакомиться со вкладышами в упаковки препаратов и описаниями лекарств, которые предоставляются компаниями-производителями. Актиномицин D, адриамицин, карбоплатин, циклофосфамид, эпирубицин, этопозид, идарубицин, ифосфамид, метотрексат, трофосфамид, винкристин и винбластин от различных производителей имеются в продаже, и среди показаний, для которых они лицензированы, у большинства из этих препаратов фигурируют мягкотканые саркомы. Лекарства будут получены из аптек при соответствующих больницах согласно принятой на местах практике. Конкретный препарат, который будет получать той или иной пациент, остается на выбор лечащего врача. Следует соблюдать рекомендации выбранного поставщика по поводу хранения, устойчивости, разведения, (не)совместимости и мер предосторожности.

Обратите внимание: Адриамицин, эпирубицин и идарубицин, будучи антрациклинами, имеют сходный механизм действия и спектр токсичности. Для оценки риска поздних токсических эффектов следует рассчитывать кумулятивную дозу всех типов антрациклинов.

Актиномицин D (AMD)

Механизм действия: Ингибирование синтеза ДНК.

Побочные эффекты: Связанные с токсичностью побочные эффекты, кроме тошноты и рвоты, обычно возникают через 2–4 дня после окончания химиотерапии. Обычные побочные эффекты – раздражение желудочно-кишечного тракта (потеря аппетита, тошнота, рвота, гастроэнтерит, понос, боли в животе, язвенный стоматит, анорексия, черный стул/кровь в стуле), гепатотоксичность (веноокклюзивная болезнь, особенно у маленьких детей; асцит, гепатомегалия, гепатит, изменения уровней печеночных ферментов, изменения кроветворения), подавление функции костного мозга, алоpecia, экзантема и дерматит (кожная сыпь, угри, гиперпигментация, отсроченные реакции в ранее облученных областях [radiation recall reaction]). Могут наблюдаться утомляемость, слабость, подавленность, лихорадка/озноб, мышечные боли, проктит, нарушение почечной функции, гипокальциемия, раздражение интимы (при внутривенном введении). Препарат повышает чувствительность к облучению и могут усилить вредное воздействие лучевой терапии при одновременном применении. Впоследствии более высокая частота вторичных злокачественных опухолей. Возможна потеря фертильности. При экстравазии возможно тяжелое местное и региональное изъязвление.

Введение: Только парентеральное применение. Разовая доза не должна превышать 2.0 мг. Препарат может вводиться через периферическую в/в канюлю или через центральный катетер с принятием необходимых мер во избежание экстравазии.

Доксорубицин (ADR)

Механизм действия: Ингибирование синтеза ДНК (интеркаляция в ДНК и ингибирование ДНК-топоизомеразы II).

Побочные эффекты: Миелосупрессия, острая и поздняя кардиотоксичность (преходящая аритмия, застойная сердечная недостаточность, дозозависимая кардиомиопатия), раздражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея, стоматит, изъязвление), аллергические реакции с кожной сыпью, лихорадка и озноб, алоpecia, дерматит (покраснение лица, гиперпигментация, изменения ногтей),

отсроченные реакции в ранее облученных областях (radiation recall), красный цвет мочи в течение 1–2 дней, бесплодие. Было показано, что ADR обладает мутагенными и канцерогенными свойствами. Экстравазация может вызвать локальный некроз.

Введение: Только парентеральное применение. Более продолжительная инфузия (>12 ч), как представляется, не имеет кардиопротекторного эффекта и может повышать риск мукозита, особенно если ADR вводится совместно с актиномицином D (см. информацию о препаратах). Препарат может вводиться через периферическую в/в канюлю или через центральный катетер с принятием необходимых мер во избежание экстравазации. Важен тщательный мониторинг функции сердца. С осторожностью при параллельном применении других кардиотоксических препаратов или облучении грудной клетки.

Карбоплатин (CARBO)

Механизм действия: Алкилирующий, цитотоксический препарат.

Побочные эффекты: Миелосупрессия (тромбоцитопения, реже лейкопения, нейтропения и анемия). Гиперчувствительность: анафилаксия и анафилактоидная реакция с бронхоспазмом и падением артериального давления, зудом, кожной сыпью, лихорадкой, ознобом и отеком. Тошнота и рвота, болезненное раздражение желудочно-кишечного тракта, желудочные боли, спазмы, потеря аппетита, снижение веса, понос, запор, анорексия, инфекции и/или кровотечения, дрожь, нарушения вкусовых ощущений, мукозит. Нейротоксичность: периферическая сенсорная нейропатия, астения. Известны случаи воспаления зрительного нерва и ухудшения зрения, слепоты. Нефротоксичность. Вторичные злокачественные заболевания в случае применения полихимиотерапии с карбоплатином; отдельные случаи гемолитико-уремического синдрома, сердечно-сосудистые побочные эффекты (сердечная недостаточность, эмболизм), инсульт без достоверной причинной связи с введением карбоплатина. Гипертония.

Введение: Только для внутривенного введения. В случае почечной недостаточности доза корректируется: процентная доля (%) необходимой дозы = $(0.82 * \text{скорости клубочковой фильтрации}) + 18$. Осторожно: повышает чувствительность к облучению.

Циклофосфамид (CYC)

Механизм действия: Алкилирующий препарат.

Побочные эффекты: Геморрагический цистит (микро- и макрогематурия у 10% пациентов, получающих низкодозный циклофосфамид, и у 40% получающих высокодозный CYC), задержка жидкости с гипонатриемией, гиперурикемией (в периоды острого лизиса клеток), синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона. Миелосупрессия. Иммуносупрессия. Кардиотоксичность (геморрагический некроз), особенно при использовании высокодозного CYC. Редко анафилактические реакции. Химический флебит в месте укола, возможные отсроченные реакции в ранее облученных областях (radiation recall). Редко – острый интерстициальный пневмонит или хронический легочный фиброз. Аменорея, нарушения функции яичников, азооспермия, бесплодие. Ощущение заложенности носа или неприятные ощущения в лице во время введения препарата. Вторичные злокачественные заболевания.

Введение: Пероральное или парентеральное введение. Необходимо перед введением исключить почечную дисфункцию, непроходимость мочевых путей, инфекции и электролитные нарушения.

Эпирубицин (EPI)

Механизм действия: Противоопухолевый антибиотик с интеркаляцией в ДНК, стереоизомер ADR.

Побочные эффекты: Сердечно-сосудистые: преходящие аритмии, застойная сердечная недостаточность, дозозависимая кардиомиопатия. Миелосупрессия (в первую очередь касается лейкоцитов). Желудочно-кишечные: тошнота и рвота, стоматит, понос; алоpecia,

крапивница, химический флебит в месте укола. Отсроченные реакции в ранее облученных областях (radiation recall). В случае одновременного введения эпирубина и цитостатиков, взаимодействующих с ДНК, в некоторых случаях вторичные злокачественные опухоли, даже спустя недолгое время. Иногда лихорадка, озноб, гепатотоксичность. Красное окрашивание мочи в течение 1–2 дней.

Введение: Только внутривенное применение. Обратите внимание на кумулятивный риск кардиотоксичности при введении антрациклинов. Необходимо скорректировать дозировки при сердечно-сосудистых заболеваниях и при гепатотоксичности.

Этопозид (ЕТО)

Механизм действия: Ингибирование топоизомеразы II. Синоним: VP-16.

Побочные эффекты: Дозозависимая миелосупрессия с лейкопенией, нейтропенией, тромбоцитопенией, анемией, инфекциями (пневмония, сепсис). Тошнота и рвота, мукозит, стоматит, боли в животе, потеря аппетита, запор, изменения вкусовых ощущений. Слабость, утомляемость, головные боли, озноб, лихорадка, обратимая алоpecia. Химический флебит в месте укола. Кровотечения, в том числе петехиальные; кровохарканье, боли в груди, преходящая одышка. Легочная эмболия. Нейротоксичность (редко): мышечные боли, нарушения функции центральной нервной системы (раздражение, сонливость, гиперкинезия, акинезия), периферическая нейропатия, обратимая потеря центрального зрения. Тяжелые реакции гиперчувствительности: озноб, лихорадка, тахикардия, бронхоспазм, одышка, артериальная гипотензия, зуд, кожная сыпь. Анафилактоидная реакция при в/в введении и преходящее снижение артериального давления при быстром в/в введении, апноэ с самопроизвольным восстановлением дыхания после прекращения инфузии, артериальная гипертензия, покраснение кожи, кожные реакции (экзема, крапивницы, пигментация, зуд). В отдельных случаях – серьезное повышение уровня печеночных ферментов и функциональных печеночных проб, острый лейкоз, инфаркт миокарда и аритмия, синдром Стивенса-Джонсона (без доказательств причинной связи с введением ЕТО).

Введение: Пероральное или парентеральное введение. Обратите внимание на потерю эффективности в случае параллельного применения этопозид фосфата с ингибиторами фосфатазы. Перекрестная резистентность с антрациклинами. Корректировка дозы при печеночной недостаточности и нейротоксичности.

Идарубицин (IDA)

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

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

Введение: Пероральное введение в ходе поддерживающей терапии. Прием препарата в амбулаторном режиме. Необходим тщательный мониторинг кардиотоксичности. В случае нарушения функции сердца исключить прием идарубицина.

Ифосфамид (ИФО)

Механизм действия: Алкилирующий препарат.

Побочные эффекты: Геморрагический цистит (микро- и макрогематурия), нефротоксичность (тубулопатия с глюкозурией, аминоацидурией, потерями фосфата и

кальция, полный спектр тубулопатий от субклинических изменений до выраженного синдрома Фанкони). Нейротоксичность с преходящей сонливостью, дезориентацией, депрессивным психозом, галлюцинациями, ментальными расстройствами, редко с судорожными приступами в 10–20% случаев. Подавление функции костного мозга, иммуносупрессия, раздражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос, стоматит), лихорадка и озноб, алоpecia, бесплодие, нарушения овуляции, аллергические реакции. Редко – печеночная дисфункция, легочный фиброз, пневмонит и кардиотоксичность. IFO обладает потенциально мутагенными, тератогенными и канцерогенными свойствами; особенно это касается повышенной частоты карцином мочевого пузыря и миелодиспластических изменений.

Введение: Только парентеральное введение. Перед введением необходимо исключение почечной дисфункции, непроходимости мочевых путей, инфекций и электролитных нарушений.

Метотрексат (MTX)

Механизм действия: Антиметаболит. Конкурентное ингибирование дигидрофолатредуктазы ведет к блокированию синтеза тетрагидрофолата.

Побочные эффекты: Желудочно-кишечные симптомы: тошнота, рвота, геморрагический энтерит, перфорация кишечника, понос, анорексия. Миелосупрессия, иммуносупрессия, мегалобластоз. Повышенные функциональные печеночные пробы (временно), печеночный фиброз, цирроз. Анафилактические реакции (редко), лихорадка и озноб (редко). Конъюнктивит. Отсроченные реакции в ранее облученных областях (radiation recall), алоpecia, депигментация, гиперпигментация, фоточувствительность, эритематозная сыпь. Химический менингит (редко), острая энцефалопатия (в высоких дозах), лейкоэнцефалопатия (редко). Отек легких, плевральные боли в груди, интерстициальный пневмонит, токсическая нефропатия (при высоких дозировках). Выкидыши, пороки внутриутробного развития.

Введение: Пероральное или парентеральное введение. С осторожностью при печеночной дисфункции.

Тиотепа

Механизм действия: Алкилирующий препарат.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, анорексия, миелосупрессия, мукозит, эзофагит, гонадная дисфункция, боль в месте введения, головокружения, головные боли, крапивница, кожная сыпь. Фебрильные реакции (редко). Анафилактические реакции (редко).

Введение: Внутривенное или интратекальное. Необходимо учитывать кумулятивную токсичность и избегать параллельного облучения.

Трофосфамид (TRO)

Механизм действия: Алкилирующий препарат.

Побочные эффекты: Желудочно-кишечные симптомы, тошнота, рвота, понос. Иммуносупрессия, нарушения кроветворной функции. Алоpecia, раздражение кожи и слизистых оболочек. Гиперурикемия, гепатотоксические побочные эффекты, нейротоксичность. Нефротоксичность, повреждения мочевыводящих путей.

Введение: Пероральный прием при поддерживающей терапии в амбулаторном режиме. Исключить прием трофосфамида при нейтропении и почечной дисфункции.

Винбластин (VBL)

Механизм действия: Ингибитор митоза, блокирует полимеризацию микротрубочек.

Побочные эффекты: Нейропатии с поражением вегетативной нервной системы (запор, боли в животе, задержка мочи, паралитический илеус) и черепно-мозговых нервов (парез

или паралич голосовых связок, дисфункция глазодвигательного нерва, двусторонние параличи лицевых нервов, челюстные боли), нейротоксичность (онемение, парестезии, депрессии, потеря глубоких сухожильных рефлексов, головные боли, ощущения дискомфорта, головокружения, судороги или психозы). Некроз тканей при экстравазации, боли при инъекции, химический флебит. Гиперурикемия в периоды активного лизиса клеток, в редких случаях синдром нарушенной секреции антидиуретического гормона. Миелосупрессия, иммуносупрессия. Анафилактические реакции (редко). Желудочно-кишечные симптомы: небольшая тошнота и рвота, стоматит, запоры, боли в животе, паралитический илеус. Боли в мышцах и в опухоли. Бесплодие. Синдром Рейно. Алоpecia (часто), фоточувствительность (редко). Экстравазация может привести к тяжелому локальному и региональному изъязвлению.

Введение: Только внутривенное введение. Смертелен при интратекальном введении. Необходима корректировка дозы при неврологических побочных эффектах. Препарат должен вводиться через периферическую в/в канюлю или центральный катетер с принятием должных мер во избежание экстравазации.

Винкристин (VCR)

Механизм действия: Ингибитор митоза; блокирует полимеризацию микротрубочек.

Побочные эффекты: Нейропатии периферических и черепно-мозговых нервов, включая запор и/или паралитический илеус, птоз, паралич голосовых связок, челюстные боли, арефлексию, парестезии, мышечную слабость, атаксию (в норме обратимую); центральная нейротоксичность (включая галлюцинации, судороги, синдром нарушенной секреции антидиуретического гормона, атрофию зрительного нерва, двоение в глазах, временную слепоту), боли в суставах и мышцах, минимальное подавление функции костного мозга, утомляемость, головные боли, головокружения, депрессия, алоpecia, раздражение желудочно-кишечного тракта (небольшая тошнота и рвота, потеря аппетита, спазмы, понос, стоматит), атония мочевого пузыря, нарывы. Потенциально мутагенное и канцерогенное действие. Экстравазация может привести к тяжелому локальному и региональному изъязвлению.

Введение: Только внутривенное применение. Смертельно при интратекальном введении. Разовая доза не должна превышать 2.0 мг. Корректировка доз при печеночной недостаточности или неврологических побочных эффектах. Препарат должен вводиться через периферическую в/в канюлю или центральный катетер с принятием должных мер во избежание экстравазации.

17.4. ТОКСИЧНОСТЬ И МОНИТОРИНГ ТОКСИЧНОСТИ

Общие критерии токсичности Национального института рака (NCI) должны использоваться для оценки степени токсичности (см. Приложение) с описанием максимального уровня каждого параметра токсичности. О любых подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакциях (SUSAR) необходимо сообщать в Германский институт медикаментов и медицинских продуктов (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) в соответствии с установленными правилами. Кроме того, исследовательский центр должен быть проинформирован о серьезных нежелательных явлениях и непредвиденных серьезных нежелательных реакциях; он предоставляет консультативные услуги для пациентов, зарегистрированных в CWS-SoTiSaR (см. раздел 22.2.3). При этом рекомендации в настоящем документе не заменяют ответственности врача за решения в каждом отдельном клиническом случае. Для пациентов, зарегистрированных в CWS-SoTiSaR, все предпринимаемые действия и последующие результаты должны фиксироваться в отчетах об истории болезни, а также в документации по пациенту.

17.4.1. Гематологическая токсичность

Если гемопоэтическое восстановление задерживается более чем на 5 дней после запланированного начала следующего курса химиотерапии (\geq СТС степени III, например, жизнеугрожающая нейтропеническая инфекция), дозы всех препаратов в следующем курсе сокращаются до 75% предшествовавшей дозы (кроме VCR). Можно рассмотреть возможность использования факторов роста (см. раздел 21.1). Если ситуация с гематологическим восстановлением не улучшается, можно подумать о дальнейшей модификации химиотерапии (сокращение дозы AMD на 50% или даже его исключение).

17.4.2. Токсическое воздействие на мочевой пузырь

Геморрагический цистит, вызванный использованием ифосфамида или циклофосфамида, редко возникает при надлежащей гидратации и правильном применении месны. Микрогематурия обычно переносима. В случае макрогематурии важно продолжить (или возобновить) гидратацию. При кровотечении из мочевого пузыря во время инфузии IFO/СУС или в течение 24 часов после ее окончания следует продолжить или вновь начать введение месны с защитными целями. Возобновляющаяся макроскопическая гематурия – показание для прекращения терапии IFO/СУС.

17.4.3. Почечная токсичность

Серьезная почечная токсичность, в особенности тубулярная дисфункция, может возникнуть при введении IFO, причем ее вероятность повышается с возрастанием кумулятивной дозы. Поэтому необходим проспективный мониторинг (см. Приложение 24.10). Эта дисфункция обычно является преходящей и не требует модификации дозировок. Повышенная экскреция тубулярных ферментов, аминокислот или белков может наблюдаться в скором времени после инфузии IFO. Однако при серьезном тубулярном поражении (синдром Фанкони) следует рассмотреть возможность замены IFO (6 г/м^2) в остающихся курсах на циклофосфамид в дозировке 1200 мг/м^2 на курс. В случае клубочковой дисфункции (вне зависимости от причинной связи) следует принять индивидуальное решение о модификации дозировок или исключении препаратов с учетом клиренса креатинина.

17.4.4. Кардиотоксичность

Кумулятивная доза адриамицина составляет 320 мг/м^2 у пациентов, получающих VAIA III, а эпирубицина – 450 мг/м^2 при интенсивной терапии CEVAIE (и дополнительно 80 мг/м^2 идарубицина в случае пероральной поддерживающей терапии). Рекомендуется тщательный мониторинг по поводу возможной острой или поздней кардиотоксичности. Значительное снижение функции сердца регистрируется, если фракция укорочения (ФУ, SF) $< 28\%$. В этом случае антрациклины надо исключить из терапии. Их дальнейшее применение после улучшения функции сердца можно рассмотреть только в случаях, когда терапия антрациклинами сочтена абсолютно необходимой (соотношение между риском и ожидаемой пользой).

Снижение фракции укорочения по абсолютному значению на $> 10\%$ по сравнению с предыдущими измерениями, но при сохранении значения ФУ $> 28\%$ (например, с ФУ 42% до 31%), может также означать существенное ухудшение функции. В этом случае надо исключить антрациклины из следующего курса. Если снижение не фиксируется постоянно, то есть дисфункция не воспроизводится в повторных исследованиях, можно рассмотреть возможность приема антрациклинов. Если возникает постоянное снижение функции миокарда, то есть воспроизводимое снижение ФУ по абсолютному значению на $> 10\%$ по сравнению с предыдущими измерениями или значение ФУ $< 28\%$, рекомендуется избегать дальнейшего использования антрациклинов! Необходимы

регулярные кардиологические обследования, особенно перед каждым курсом терапии, содержащей антрациклины.

17.4.5. Печеночная токсичность и ВОБ

Может возникнуть дисфункция печени, связанная с химиотерапией или облучением брюшной полости. Особым проявлением печеночной токсичности является веноокклюзивная болезнь печени (ВОБ), которая, как представляется, связана с применением различных препаратов, в особенности актиномицина D. Пока не найдено никакого специфического предрасполагающего фактора, позволяющего идентифицировать пациентов с повышенным риском ВОБ. Индикатором ВОБ может быть априорная рефрактерность к переливаниям тромбоцитов. Критерии диагностики и определения степени тяжести ВОБ приведены в Приложении 24.9.

При легкой форме ВОБ можно в следующем курсе сократить дозу AMD вдвое и затем вернуться к полной дозе при нормальной переносимости. Если симптомы возобновляются в ходе терапии AMD, следует совсем исключить этот препарат. При ВОБ умеренной или тяжелой степени необходимо прервать терапию AMD. В следующих курсах можно заменить AMD на этопозид (курс VIЕ, см. главу 1).

17.4.6. Нейротоксичность

Центральная нейротоксичность

Серьезная неврологическая токсичность в результате приема IFO встречается редко, но ее вероятность выше у пациентов с нарушенной почечной экскрецией этого препарата. Механизм возникновения энцефалопатии при терапии IFO неизвестен; высказывались предположения о различных метаболических путях. Признаки тяжелой энцефалопатии – сонливость > 30% времени, дезориентация, галлюцинации, эхолалия, повторяющиеся движения, кома или приступы, в ходе которых происходит изменение сознания или которые являются длительными, повторяющимися и плохо поддающимися контролю. Симптомы обычно возникают малозаметно и усиливаются медленно. Для всех пациентов с нейрокортикальной токсичностью степени 2 следует рассмотреть возможность лечения метиленовым синим; пациентам с токсичностью степени 3 или 4 это лечение показано.

Дозировка метиленового синего:

- Взрослые – 50 мг в/в инфузия каждые 4-8 ч
- Дети – 1 мг/кг/доза каждые 4-8 ч

Обычно симптомы исчезают быстро и достаточно 2–3 инфузий метиленового синего. При последующих курсах IFO можно рассмотреть возможность профилактического перорального приема метиленового синего (первая доза за 24 часа до IFO, каждые 6-8 часов в ходе инфузии IFO)^{203,204}.

Метиленовый синий противопоказан при:

- Недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
- Известной чувствительности к этому препарату
- Тяжелых почечных нарушениях

Если возникает центральная нейротоксичность степени 3 или 4, надо рассмотреть вариант с исключением дальнейшего приема IFO и его заменой на СУС в дозе 1200 мг/м² (3 x 400 мг/м²) на курс. В качестве альтернативы можно рассмотреть ввод дозы IFO в ходе 72-часовой непрерывной инфузии вместо двух 3-часовых инфузий.

Периферическая нейротоксичность при терапии VCR – частый, но обычно нетяжелый и обратимый побочный эффект. Если возникает периферическая нейротоксичность степени 3 или 4 (непереносимые парестезии, значительные двигательные нарушения, паралич или паралитический илеус), следует пропустить одну или две инъекции VCR, а затем возобновить использование этого препарата в 50%-ной дозировке. При еженедельных введениях VCR и после них следует при необходимости использовать слабительные для предотвращения запоров.

18. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ: УКАЗАНИЯ

18.1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Местное лечение является неотъемлемой частью комбинированного лечения мягкотканых опухолей. В него входят операция и/или лучевая терапия. Выбор местного лечения для излечения пациента с минимальными долговременными последствиями зависит от локализации, размера, инвазивности первичной опухоли, возраста пациента и ответа на неoadъювантную химиотерапию.

Биопсия должна быть первоначальной хирургической процедурой (после визуализирующего исследования первичной опухоли и регионарных лимфоузлов) у всех пациентов, кроме тех, у которых возможно первичное удаление с адекватными краями (редко, кроме случаев паратестикулярных опухолей). Лучевая терапия как важнейшая часть локального контроля понадобится в большинстве случаев. Об этом следует помнить с самого начала терапии, потому что график проведения облучения должен быть скоординирован со временем хирургической операции.

Сотрудничество между хирургом и патоморфологом в определении послеоперационной стадии

Принципиально важно тесное сотрудничество между хирургом и патоморфологом, даже в момент проведения биопсии, чтобы обеспечить корректную оценку статуса резекции (резекция R0, R1, R2). Статус резекции является одним из определяющих факторов для риск-стратификации и поэтому важен для дальнейшего местного лечения. Хирург должен нарисовать точную схему опухоли в двух плоскостях, включая края резекции, которые важны для оценки страховочного отступа – критические точки необходимо отметить на препарате стежками. Настоятельно рекомендуется разметка чернилами.

Соглашение по поводу pTNM-стадирования должно быть подписано хирургом и патоморфологом. В сложных случаях патоморфолог и хирург должны исследовать препарат вместе. Хирург должен помочь патоморфологу идентифицировать критически важные края резекции, причем участки, где опухоль **появляется** в результате мышечной ретракции после хирургического удаления, не должны идентифицироваться как критические края.

18.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ПОЛНОТЫ РЕЗЕКЦИИ

Качество резекции определяется худшим краем, обнаруженным при гистологическом исследовании. Предоперационная оценка возможного типа будущей резекции (R0, R1 или R2) должна быть как можно более точной. Поэтому необходимо тесное сотрудничество между хирургом и радиологом, особенно при оценке результатов предоперационных визуализирующих исследований (МРТ).

Резекция R0 (микроскопически полная резекция = радикальная резекция)

Резекция R0 определяется как полная (или радикальная) резекция опухоли с адекватным страховочным отступом, при которой края гистологически свободны от опухоли и нет признаков микроскопической остаточной опухоли.

Широкая резекция: Широкая резекция означает удаление опухоли единым блоком (en bloc) с ее псевдокапсулой, зоной реактивного воспаления и краевой полосой нормальной ткани. Резекция может считаться широкой, если опухоль во всех своих участках покрыта достаточным количеством здоровых тканей (мышц, подкожной клетчатки, толстой фасции, надкостницы или межмышечной перегородки) в зависимости от характера роста, который может быть ограниченным, непрерывно-инвазивным или прерывисто-инвазивным (скип-очаги). Если опухоль включает в себя более одной анатомической структуры (compartment), то широкая резекция может включать в себя несколько соседних

мышечных структур, костей, кровеносных сосудов и/или нервов. Предпочтительно проведение реконструкции после исчерпывающего гистологического анализа препарата или даже ее откладывание до конца химиотерапии. Однако для некоторых реконструктивных процедур, особенно сосудистых и микрососудистых, это невозможно. В таких случаях реконструктивная операция должна производиться сразу после резекции опухоли.

Компартментальная резекция: Этот термин обычно относится к операциям на конечностях, чаще всего при мягкотканых саркомах, когда опухоль ограничена одной анатомической группой мышц (muscular compartment), которая может быть полностью удалена от начальной до конечной точки прикрепления, включая окружающие фасциальные слои.

Резекция R1 (микроскопически неполная = маргинальная/краевая резекция)

Резекция R1 определяется как операция, при которой опухоль микроскопически распространяется до края резекции (или операционная плоскость проходит через реактивную зону или псевдокапсулу), но нет признаков макроскопической остаточной опухоли. Контаминация тоже может считаться резекцией R1 (см. ниже).

Контаминация: Контаминация означает случайный разрыв псевдокапсулы опухоли с “излитием” опухолевого материала в операционное поле. В этом случае неизбежна микроскопическая опухолевая контаминация. Это явление обязательно надо контролировать – по возможности удалением всей контаминированной области. Следует также подозревать микроскопическую опухолевую контаминацию, если на краю резекции обнаруживается псевдокапсула. В этом случае необходимо отодвинуть край и удалить контаминированную область. Опухолевая контаминация должна быть описана в протоколе операции. Хирург сам должен решать, было ли достаточным дополнительное иссечение контаминированной области. Если остаются сомнения, резекция после опухолевой контаминации классифицируется как R1 и необходима адъювантная лучевая терапия.

Резекция R2 (макроскопически неполная резекция = внутриопухолевая резекция)

Резекция R2 определяется как удаление, при котором опухоль макроскопически распространяется до края резекции и есть данные о наличии макроскопической остаточной опухоли. Тот факт, что *in situ* остается макроскопическая остаточная опухоль, представляет собой важную клиническую информацию, которая должна быть явным образом упомянута хирургом (протокол операции, информация для патоморфолога и т.п.).

Настоятельно рекомендуется не использовать резекцию R2 и циторедуктивные операции (debulking) в качестве первоначальных хирургических мер.

18.3. ПЕРВИЧНОЕ МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Промежуток времени между первоначальным хирургическим вмешательством и химиотерапией, включая повторное первичное удаление, не должен превышать четырех недель.

18.3.1. Биопсия

Цель: Предоставить достаточно материала для гистологических, экспертных патоморфологических, иммуногистохимических, цитогенетических и биологических исследований или для хранения в замороженном виде.

Биопсия должна быть первоначальной хирургической процедурой (после визуализирующего исследования первичной опухоли и лимфоузлов) у всех пациентов, кроме случаев, когда возможно первичное удаление с адекватными “чистыми” краями (это бывает редко, кроме случаев паратестиккулярных опухолей). Рекомендуется открытая биопсия, и она должна быть инцизионной. Тонкоигольная аспирационная биопсия не

рекомендуется. Эндоскопическая биопсия целесообразна при опухолях мочевого пузыря, простаты и влагалища, а также для опухолей, возникающих в верхних дыхательных путях, легких или пищеварительном тракте. По возможности для лабораторных исследований всегда должны высылаться свежие образцы. По поводу обработки опухолевого материала см. раздел 16.7.

Инцизионная биопсия: Рубец и биопсийный ход должны быть удалены единым блоком (en bloc) при последующей радикальной хирургической процедуре (это относится также и к биопсии Tru-cut). При мягкотканых опухолях конечностей разрез всегда должен быть продольным относительно конечности (следует избегать поперечных и неправильно расположенных разрезов, пересекающих многочисленные фрагменты тканей, потому что они помешают проведению дальнейших отложенных операций). Во избежание послеоперационной гематомы необходим очень тщательный гемостаз. Если используются дренажи (не рекомендуются), дренаж должен идти вдоль разреза кожи и как можно ближе к разрезу.

Биопсия Tru-cut: В трудно- и недоступных участках разрешается проведение tru-cut биопсий в центрах, где имеется достаточный соответствующий опыт, особенно для небольших персистирующих или рецидивирующих опухолей, которые можно локализовать только посредством УЗИ, КТ или МРТ. МРТ- или УЗИ-контролируемая биопсия Tru-cut с использованием иглы калибра 14 (или 16) дает достаточно материала для диагностических процедур. Она должна затрагивать только тот анатомический фрагмент, где расположена опухоль, не задевая важные нервно-сосудистые структуры.

18.3.2. Первичная резекция

Цель: Достичь полной резекции (R0 = микроскопически полная резекция) без инвалидизации или нарушения функций.

Первичная резекция показана в следующих случаях:

- Нет явных клинических признаков поражения лимфоузлов или метастазирования,
- Опухоль может быть удалена с адекватными “чистыми” краями (R0) и без нарушения функций или инвалидизации.

В общем случае так бывает при локализованных и четко отграниченных опухолях. Следует помнить о возможной реконструктивной операции.

18.3.3. Первичная повторная операция

Цель: Достичь полной резекции (R0) у пациентов с макроскопической или микроскопической – точно установленной или сомнительной – остаточной опухолью после первичной биопсии или неадекватной первичной операции, до начала любой другой терапии, если это возможно без инвалидизации и нарушения функций.

Если уже была проведена первичная маргинальная резекция или эксцизионная биопсия (не рекомендуется, но с ее первоначальным проведением часто приходится сталкиваться) или если гистологическая оценка была неадекватной, следует рассмотреть возможность проведения повторной первичной операции^{205,206}. Эту в первую очередь относится к опухолям туловища, конечностей и паратестикулярным опухолям.

Опухоль может быть отнесена к группе IRS I (даже при адекватном состоянии краев или отсутствии признаков опухоли в хирургическом препарате при повторной операции), только если согласно протоколу операции исключается опухолевое обсеменение (spill) или опухолевая контаминация операционного поля. Временной интервал между первоначальным хирургическим вмешательством и химиотерапией, включая повторное первичное удаление, **не должен превышать четырех недель**.

18.3.4. Диагностическая оценка лимфатических узлов

Цель: Подтвердить поражение лимфатических узлов или его отсутствие.

Операции на лимфатических узлах при мягкотканых опухолях основаны на тех же принципах, что и локальные операции. Для корректной визуализации регионарных лимфоузлов все диагностические процедуры (УЗИ, КТ, МРТ) нужно проводить до любых локальных хирургических мер, так как операция может привести к искажениям при визуализации регионарных лимфоузлов. По возможности следует рассмотреть возможность применения новых методов визуализации сторожевых узлов (с использованием синего красителя и/или радиоактивного индикатора)²⁰⁷.

Необходимо проверить состояние клинически или радиологически подозрительных лимфоузлов до начала химиотерапии. Это делается следующим образом:

- Удаление солитарных лимфоузлов;
- Взятие образцов ткани лимфоузлов в случае множественных подозрительных узлов или
- Tru-cut биопсия с УЗИ- или МРТ-контролем (в труднодоступных участках, например, забрюшинном пространстве или средостении)

При мягкотканых опухолях конечностей рекомендуется систематическое взятие образцов ткани регионарных лимфоузлов даже в отсутствие подозрительных клинических или радиологических признаков.

18.4. ОТЛОЖЕННАЯ ОПЕРАЦИЯ

18.4.1. Вторичная резекция

Цель: Достигнуть локального контроля над опухолью посредством резекции (R0, R1) любой остаточной опухоли после неоадьювантной химиотерапии в сочетании с пред- или послеоперационной лучевой терапией.

Ответ на химиотерапию – важнейший элемент стратификации дальнейшей терапии. Условия для резекции можно существенно улучшить благодаря хорошему ответу опухоли. Первая повторная оценка после 3 курсов химиотерапии (неделя 9) – ключевой момент для решения о радикальном местном лечении при мягкотканых опухолях. Если в этот момент времени возможна резекция R0, ее необходимо выполнить. В остальных случаях рекомендуется предоперационная лучевая терапия. Последовательность применения методов местного лечения следует обсудить с учетом возраста пациента, ответа на предоперационную химиотерапию, первичной локализации и типа операции. Чтобы избежать длительного перерыва в химиотерапии в ходе планирования местного лечения, рекомендуется применение четвертого курса химиотерапии до операции или облучения.

В случае недостаточного ответа, то есть стабилизации или прогрессии болезни (см. раздел 11.2) возможность проведения *радикальной инвалидизирующей операции* следует учесть *по крайней мере до третьего курса химиотерапии второй линии*, тщательно оценивая для каждого пациента соотношение риска и возможной пользы.

Вторичные операции и даже множественные биопсии (плановые повторные биопсии) для верификации локального контроля не показаны, если нет клинических, эндоскопических, МРТ- или КТ-признаков остаточной опухоли. При обнаружении в ходе визуализации непонятных образований следует по возможности провести хирургическую резекцию. Однако следует помнить, что отрицательные результаты повторных (даже множественных) биопсий остаточной опухоли могут быть нерепрезентативными.

18.4.2. Инвалидизирующие операции

При локализованных неметастатических мягкотканых опухолях с недостаточным ответом на химио- и лучевую терапию или с сохраняющейся ситуацией R2 после первичной или вторичной резекции наиболее безопасным решением может быть инвалидизирующая операция, если она приводит к резекции R0 или хотя бы R1 (с завершающей лучевой терапией). Этот вариант лечения можно рассмотреть для пациентов

младше 3 лет, которым обычно не показана дистанционная лучевая терапия. Это решение следует обсудить с экспертным центром. Необходимо тщательное стадирование с использованием МРТ, повторная оценка и повторная биопсия всех остаточных образований. Решение за или против проведения инвалидизирующей операции следует принимать осмотрительно и при этом вовремя, чтобы были шансы на излечение пациента. Следующие операции считаются инвалидизирующими:

- экзентерация орбиты,
- крупная резекция в области лица,
- пневмонэктомия,
- тазовая экзентерация с радикальным отведением мочи или кишечного содержимого,
- полная цистэктомия,
- полная простатэктомия,
- гистерэктомия,
- ампутация конечности.

Следует рассмотреть все возможности современной *реконструктивной хирургии*, сопоставляя роль резектабельности и инвалидизации. Необходимо планирование операции с рассмотрением всех необходимых реконструктивных мер с момента начала терапии. К реконструктивным хирургическим мерам относятся следующие: микрососудистый перенос тканей для замещения мягких тканей и костей, микрохирургическое восстановление нервов, сосудистая хирургия, протезирование суставов.

Дети должны быть направлены в лучшие центры, где для каждого индивидуального случая будут проведены необходимые реконструктивные операции.

18.5. ОПЕРАЦИИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕ 3 ЛЕТ

Так как лучевая терапия может использоваться при лечении детей младше 3 лет только в исключительных случаях (см. раздел 19.6), локальный контроль в этой возрастной группе должен базироваться в основном на хирургическом лечении. Рекомендуются принимать индивидуальные решения после консультаций с экспертным центром.

18.6. РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ И ЛОКАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ / ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ОБЛУЧЕНИЯ

Еще на ранних стадиях планирования резекции необходимо рассмотрение реконструктивных процедур. Желательно перед реконструктивной операцией провести гистологическую оценку. Иногда реконструктивную операцию можно даже отложить до окончания химиотерапии, что позволяет немедленно продолжить химиотерапию. Это следует обсудить с экспертом-хирургом. Однако в случаях, когда используется реконструктивная сосудистая хирургия или микрососудистая хирургия, это обычно невозможно. В таких случаях резекция и реконструктивная операция должны проводиться одновременно без гистологического подтверждения статуса резекции. В зависимости от необходимых реконструктивных процедур необходимо учитывать время проведения облучения (пред- или послеоперационное).

В следующих ситуациях послеоперационное облучение противопоказано:

- Костная реконструкция (микрососудистый перенос, например, малоберцовой или подвздошной кости);
- Использование локальных и свободных лоскутов для замещения мягких тканей (лучевая терапия может нарушить лимфодренаж при опухолях проксимальных частей конечностей);
- Применение металлических имплантантов для реконструкции суставов (их интеграция может нарушиться из-за облучения).

18.7. ОПЕРАЦИИ НА ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ

В случае клинически, радиологически или гистологически достоверных признаков поражения регионарных лимфоузлов решение о радикальном лечении нужно принимать после первой повторной оценки (неделя 9, после 3 курсов химиотерапии). В большинстве случаев лечение производится совместно с локальным лечением первичной опухоли после 4-го курса. Однако *первоначально пораженные лимфоузлы с полным ответом после химиотерапии не требуют локального облучения* (см. раздел 19.2.5).

В случае персистирующего поражения лимфоузлов после первоначальной химиотерапии необходимо выбирать между радикальным иссечением лимфоузлов и облучением регионарных узлов. Эти два метода считаются одинаково эффективными. ***Настоятельно рекомендуется избегать сочетания радикального иссечения лимфоузлов и облучения из-за риска тяжелого лимфатического отека.*** Возможно облучение после необширной операции по взятию образцов тканей из единичных лимфоузлов. Если нет противопоказаний (например, возраст < 3 лет), лучевая терапия является предпочтительным методом локального лечения при большинстве локализаций опухоли. У детей < 3 лет иссечение лимфатических узлов может считаться радикальным местным лечением.

Операция на сторожевом лимфатическом узле может проводиться на основании предварительного обследования. Следует обсудить необходимость систематических биопсий регионарных лимфоузлов при локализации опухоли на конечности, даже если узлы не пальпируются и не увеличены при визуализирующих исследованиях. Целесообразно по возможности использовать новые методы картирования сторожевых узлов (с помощью синего красителя и/или радиоактивного изотопа)²⁰⁷. Безопасный отступ при удалении лимфатического узла должен удовлетворять как минимум требованиям резекции R0, особенно у детей младше 3 лет.

18.8. ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ

В случаях, когда есть четкие радиологические признаки метастазов, нет необходимости в их подтверждении посредством биопсии. Очаги непонятной природы должны быть исследованы с помощью биопсии. Если резекция R0 первоначально невозможна для метастазов, не следует предпринимать никаких дальнейших хирургических мер, особенно если речь идет о циторедуктивной или инвалидизирующей операции. Хирургическое удаление метастазов соответствует рекомендациям, касающимся операции на локализованной опухоли, если поражение не носит жизнеугрожающего характера. Необходимо оценить ответ на химиотерапию, а затем – необходимость хирургических мер.

Удаление легочных метастазов: Сложно оценить, насколько удаление легочных метастазов целесообразно по сравнению с нехирургическим лечением. Недавние исследования показали, что после удаления легочных метастазов можно ожидать более высокого процента выживаемости. Многочисленные публикации, включая сообщение о 5206 прооперированных пациентах из Международного регистра легочных метастазов, указывают на благоприятный эффект удаления легочных метастазов. Также есть несколько сообщений о благоприятных результатах у детей с саркомами или гепатобластомой. Показания к резекции определяются следующими общими правилами:

- Должен быть обеспечен контроль первичной опухоли,
- Экстраторакальные метастазы должны быть исключены,
- Резекция (обычно клиновидная резекция) по своему масштабу не должна превосходить лобэктомию (пневмонэктомия обычно не показана),
- Не должно быть поражения медиастинальных или шейных лимфоузлов.

Изолированные легочные метастазы имеют лучший прогноз по сравнению со множественными. Наличие множественных метастазов не исключает резекцию. У

взрослых пациентов с установленным злокачественным заболеванием около 14–20% изолированных узловых очагов являются доброкачественными. В случае множественных мелких легочных метастазов следует провести контрольную КТ с интервалом 6–8 недель, чтобы исключить продолжающийся эпизод метастатического распространения. Хирургическое удаление метастазов лучше проводить после окончания химиотерапии. Жизнеспособность метастатической ткани можно оценить при гистологическом исследовании.

Двусторонние метастазы удаляются путем стернотомии. Единичные узловые образования и периферически расположенные метастазы часто можно удалить путем торакоскопии под видеоконтролем (ТВК, VATS, минимально инвазивная операция). Предварительным условием для этого является КТ-исследование высокого разрешения для определения местоположения и числа очагов. В ходе торакоскопии пальпация легкого возможна лишь в редких случаях.

19. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: УКАЗАНИЯ

19.1. РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Лучевая терапия – важнейший компонент лечения для части пациентов с мягкотканными саркомами. В этой главе приведены инструкции и информация о показаниях к лучевой терапии, дозах и определении объема облучаемой мишени в соответствии с согласованным решением для Европы в рамках EORTC. Здесь приведены некоторые из имеющихся данных и обоснование данных рекомендаций.

В данной главе речь в основном идет о рабдомиосаркоме. По поводу рекомендаций, касающихся “РМС-подобных” (СинСар, пПНЭО, внекостная СЮ, недифференцированная саркома) и “не-РМС-подобных” опухолей см. разделы 19.2.2 и 19.2.3.

19.1.1. Группа IRS I

Пациенты с изначальной полной резекцией, без микроскопической или макроскопической остаточной опухоли, без поражения лимфоузлов:

Опубликованы результаты клинических испытаний I, II и III, касающихся использования лучевой терапии при лечении пациентов с опухолями группы IRS I²². В исследовании IRS-I применение лучевой терапии было рандомизировано; в IRS-II ЛТ не рекомендовалась, а в IRS-III лучевая терапия рекомендовалась только пациентам с альвеолярной гистологией. Анализ результатов всех трех испытаний показал тенденцию к увеличению безрецидивной выживаемости (статистически незначимую) для пациентов с благоприятной гистологией, получавших ЛТ, но общая выживаемость без лучевой терапии или же с ней была одинаковой (около 95% через 10 лет). Безрецидивная выживаемость в исследованиях IRS I-III существенно улучшилась для пациентов с альвеолярной РМС, получавших лучевую терапию. Кроме того, в группах IRS I и II общая выживаемость для пациентов с альвеолярной РМС также существенно повышалась при использовании ЛТ (82% вместо 52% через 5 лет). Также обнаружена тенденция к повышению общей выживаемости в IRS-III (95% вместо 86%; $p=0.23$).

-> Можно сделать вывод, что пациентам с аРМС из группы IRS I лучевая терапия дает преимущества, но это не относится к пациентам с благоприятной гистологией. Эта рекомендация аналогична существующим инструкциям EORTC по лучевой терапии.

19.1.2. Группа IRS II

Пациенты с макроскопическим удалением опухоли, но микроскопической остаточной болезнью:

Для пациентов из группы IRS II с РМС и РМС-подобными опухолями, получавших лечение в исследованиях CWS-81, -86, -91 and -96, был проведен анализ проведения

лучевой терапии²⁰⁸. Показания к лучевой терапии различались в различных клинических испытаниях, но существовали “благоприятные” подгруппы пациентов, не получавших ЛТ. Дозы ЛТ варьировали от 32 до 54 Гр. Несмотря на смещенный отбор, можно было отметить статистически значимую разницу в достижении локального контроля и бессобытийной выживаемости; при этом пациенты, получавшие ЛТ, получали преимущество. Доля пациентов с сохранением локального контроля по истечении 5 лет составила 83%, тогда как без ЛТ она была 65% ($p < 0.004$); бессобытийная выживаемость была 76% с ЛТ и 58% без нее ($p < 0.005$). Отмечалась тенденция к повышению выживаемости в облученной группе (соответственно 84% и 77%, незначимое различие). Улучшение локального контроля и бессобытийной выживаемости не зависело от гистологии (благоприятная или неблагоприятная), размера опухоли, ее локализации и возраста пациента. Даже у пациентов с благоприятной гистологией и небольшими первичными опухолями (≤ 5 см) наблюдалось улучшение результатов лечения при использовании ЛТ. Когда результаты каждого исследования (CWS-81, -86, -91 или -96) анализировались отдельно, различия в локальном контроле и бессобытийной выживаемости уже не были статистически значимыми. Различие в общей выживаемости среди всех участников исследований было статистически значимым только для пациентов с неблагоприятной гистологией (результаты – 80% и 56% через 10 лет), хотя во всех проанализированных подгруппах общая выживаемость была лучше среди получавших облучение.

-> Таким образом, рекомендуется использование лучевой терапии при лечении пациентов с РМС группы IRS II, чтобы избежать высокой частоты локальных рецидивов. Облучение обязательно для пациентов, получающих лечение в рамках группы высокого риска при РМС. Так как нет статистически значимой разницы в общей выживаемости для пациентов из стандартной группы риска при РМС в случае благоприятной гистологии, ЛТ может быть исключена, если ввиду локализации опухоли и возраста пациента она сочтена слишком токсичной. При этом, однако, следует обратить внимание на повышенный риск рецидива.

19.1.3. Группа IRS III

Пациенты с изначально неполной резекцией и макроскопической остаточной опухолью:

Лучевая терапия – единственно возможный вид местного лечения у пациентов, для которых невозможно вторичное полное удаление. Пациенты с РМС влагалища и благоприятной гистологией обычно имеют очень маленький возраст, и допустимо достижение локального контроля без ЛТ, если после химиотерапии наблюдается полная ремиссия^{209,210}. Среди пациентов из группы IRS III с благоприятной гистологией, но другой локализацией, и с полной клинической ремиссией, но без возможности полной (R0) вторичной резекции, использование дозы 32 Гр при ускоренном гиперфракционированном облучении привело к достижению удовлетворительного локального контроля в клинических испытаниях CWS^{12,13,211}. Сообщалось, что дозы, большие или равные 40 Гр, при конвенциональном фракционировании достаточны для достижения локального контроля²¹². Пациенты с aPMС обычно получают более высокую дозу облучения. В клиническом испытании IRS-IV проводилась рандомизация между дозой облучения 50.4 Гр при конвенциональном фракционировании и 59.4 Гр при гиперфракционировании среди пациентов с опухолями группы III²¹³. Применение более высоких доз облучения не привело к улучшению результатов. Поэтому 50 Гр (при конвенциональном фракционировании) считается достаточной дозой для aPMС независимо от статуса ремиссии, а также для эPMС с остаточной опухолью после химиотерапии индукции без возможности вторичной резекции.

Если возможна отложенная вторичная резекция и достигается полная резекция (R0), дополнительная лучевая терапия все равно полезна для пациентов. В ходе анализа клинических испытаний CWS-81, -86, -91 и -96 оценивались пациенты с РМС и РМС-

подобными опухолями группы IRS III со вторичной полной резекцией (n=132). Показания к лучевой терапии различались в различных исследованиях, но обычно у пациентов низкого риска ЛТ не применялась. Рассчитанная доля пациентов, у которых был достигнут локальный контроль, составляла 85% у получавших ЛТ и 67% для не получавших (p<0.01). Бессобытийная выживаемость через 5 лет была 77% после лучевой терапии и 58% без нее (p<0.02). Общая выживаемость через 5 лет для пациентов с ЛТ и без ЛТ была соответственно 84% и 79% (статистически незначимое различие). Эти две группы не различались по частоте системных рецидивов. Лучевая терапия была полезна для пациентов как с небольшими, так и с крупными опухолями. Преимущества облучения наблюдались как при благоприятной, так и при неблагоприятной гистологии РМС. Доля пациентов с пятилетним сохранением локального контроля среди больных, не имевших опухолевых клеток в препарате резекции, составляла 50% среди не получавших ЛТ и 89% среди облученных (p<0.01).

Что касается пациентов с *благоприятной гистологией и благоприятной локализацией*, общая выживаемость после полной вторичной резекции высока даже без применения послеоперационной ЛТ, особенно при РМС мочеполовой области с локализацией не в мочевом пузыре и не в простате^{209,210}. Поэтому лучевая терапия после полной вторичной резекции (R0) в настоящей инструкции не рекомендуется для пациентов со всеми следующими характеристиками: благоприятная гистология, благоприятная локализация, благоприятные размер опухоли и возраст (РМС, стандартный риск, подгруппа С). Пациентам с неблагоприятной гистологией и/или неблагоприятной локализацией опухоли рекомендована лучевая терапия умеренными дозами (36 или 41.4 Гр, в зависимости от гистологии) после вторичной полной резекции. Она обязательна для пациентов, получающих лечение в рамках группы высокого риска РМС. Так как нет статистически значимого различия в общей выживаемости для пациентов стандартного риска с благоприятной гистологией и неблагоприятной локализацией (РМС, стандартный риск, подгруппа D), ЛТ можно в некоторых случаях исключить при наличии хорошего ответа на химиотерапию и при полной вторичной резекции (R0), если с учетом локализации опухоли и возраста пациента лучевая терапия сочтена слишком токсичной. При этом следует принимать во внимание более высокий риск локального рецидива.

19.2. ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

Этот раздел относится к детям в возрасте 3 года и старше. Назначаемая доза облучения зависит от гистологии опухоли, ее ответа на лечение и группы IRS (степень первоначальной резекции).

19.2.1. Рабдомиосаркома

РМС, группа IRS I

Пациенты с изначальной полной резекцией, отсутствием микро- или макроскопической остаточной опухоли, без поражения лимфоузлов:

Лучевая терапия проводится только пациентам с альвеолярной РМС. Доза – 41.4 Гр с разделением на 23 фракции.

РМС, группа IRS II

Подгруппы IRS IIa (макроскопически удаленная опухоль с микроскопической остаточной опухолью, без признаков поражения регионарных лимфоузлов), IIb и IIc (с поражением регионарных лимфоузлов):

Все пациенты получают ЛТ независимо от гистологии. Доза – 41.4 Гр с разделением на 23 фракции.

РМС, группа IRS III

Схему принятия решения о локальном контроле см. в разделе 1.9.1.

У всех пациентов с макроскопической остаточной опухолью и наличием остаточной болезни после инициальной химиотерапии рекомендуется проведение вторичной полной резекции (R0, с “чистыми” краями) до лучевой терапии, если на основании визуализирующих исследований это было сочтено возможным. Лучевая терапия обычно следует за вторичной резекцией. Когда после химиотерапии индукции полная вторичная резекция маловероятна, но может стать возможной после дальнейшего сокращения размера опухоли, следует провести ЛТ до вторичной резекции. Кроме того, пациентам с реконструктивной вторичной резекцией (даже при возможности проведения R0) может быть рекомендована ЛТ до проведения этой процедуры (см. раздел 18.6).

Следует использовать следующие дозы и фракции (см. также Табл. 51):

-> Благоприятная гистология (эмбриональная РМС – эРМС)

- Пациенты стандартного риска, подгруппы С, со вторичной полной (R0) резекцией и благоприятными размером опухоли и возрастом **могут не получать послеоперационную лучевую терапию.**
- Все остальные пациенты с полной вторичной резекцией (R0) и хорошим клиническим ответом (сокращение объема опухоли $\geq 66\%$) при рестадировании после инициальной химиотерапии: **36 Гр с разделением на 20 фракций.**
- Полная вторичная резекция (R0) и плохой клинический ответ (сокращение объема опухоли $< 66\%$) при рестадировании после инициальной химиотерапии: **41.4 Гр с разделением на 23 фракции.**

При лечении пациентов, получающих ЛТ *до* (предполагаемой) полной вторичной резекции (R0), используются те же самые дозы. **Когда не предполагается никакая резекция R0, рекомендуется доза 50.4 Гр с разделением на 28 фракций.**

- Полная клиническая ремиссия после инициальной химиотерапии, лечение без проведения вторичной резекции: **41.4 Гр с разделением на 23 фракции.**
- Неполная вторичная резекция (достигнута R1 или R2): **50.4 Гр с разделением на 28 фракций.**
- Остаточная опухоль после инициальной химиотерапии (частичная ремиссия, прогрессия заболевания), лечение без проведения вторичной резекции: **50.4 Гр с разделением на 28 фракций.**

Исключение: орбита (см. ниже).

- Большие опухоли с плохим ответом на химиотерапию: **возможно дополнительное облучение (буст) 5.4 Гр с разделением на 3 фракции.**

-> Неблагоприятная гистология (альвеолярная РМС – аРМС)

- Полная вторичная резекция (R0): **41.4 Гр с разделением на 23 фракции.**
При лечении пациентов, получающих ЛТ *до* (предполагаемой) полной вторичной резекции (R0), используются те же самые дозы. Когда не предполагается никакая резекция R0, рекомендуется доза 50.4 Гр с разделением на 28 фракций.
- Неполная вторичная резекция (R1 или R2): **50.4 Гр с разделением на 28 фракций.**
- Полная клиническая ремиссия после инициальной химиотерапии (отсутствие вторичной резекции) и пациенты с остаточной опухолью после инициальной химиотерапии (частичная ремиссия, прогрессия заболевания) при лечении без проведения вторичной резекции: **50.4 Гр с разделением на 28 фракций.**
- Большие опухоли с плохим ответом на химиотерапию: **возможно дополнительное облучение (буст) 5.4 Гр с разделением на 3 фракции.**

-> Исключения:

- Вагинальная локализация опухоли и эмбриональная гистология (эРМС): Лучевая терапия не применяется, если после окончания химиотерапии достигнута полная ремиссия. У пациентов без полной ремиссии можно рассмотреть возможность применения брахитерапии.

- Орбитальная локализация опухоли: Решение в пользу или не в пользу проведения ЛТ у пациентов с эмбриональной РМС группы IRS II или III принимается индивидуально после получения полного информированного согласия (см. раздел 20.1). Пациенты в частичной ремиссии (сокращение опухоли более чем на 66%) получают 45 Гр вместо 50.4 Гр.
 - Пациенты младше 3 лет: см. раздел 19.6.
- > **Облучение лимфоузлов: см. раздел 19.2.5.**

Таблица 51. Лучевая терапия при рабдомиосаркоме

Дозы облучения первичной опухоли в соответствии с гистологией и группой IRS для детей не младше 3 лет. ЛТ – лучевая терапия; Ф – фракции. См. главу 20 по поводу особых локализаций.

Группа IRS	Резекция и ответ	Эмбриональная РМС (эРМС)	Альвеолярная РМС (аРМС)
I		нет ЛТ	41.4 Гр; 23 Ф
II		41.4 Гр; 23 Ф	41.4 Гр; 23 Ф
III	Полная вторичная резекция (R0) до или после ЛТ	36 Гр; 20 Ф (хороший ответ) 41.4 Гр; 23 Ф (плохой ответ) Подгруппа С: нет ЛТ, только если благоприятные размер и возраст.	41.4 Гр; 23 Ф
III	Неполная вторичная резекция (R1 или R2)	50.4 Гр; 28 Ф	50.4 Гр; 28 Ф
III	Клиническая полная ремиссия, без вторичной резекции	41.4 Гр; 23 Ф	50.4 Гр; 28 Ф
III	Частичная ремиссия, без вторичной резекции или без расчета на проведение R0	50.4 Гр; 28 Ф Орбита и ЧО (>2/3): 45 Гр; 25 Ф	50.4 Гр; 28 Ф
III	Плохой ответ, прогрессия заболевания, без вторичной резекции	50.4 Гр; 28 Ф	50.4 Гр; 28 Ф (+ возможен буст 5.4 Гр; 3 Ф)

19.2.2. Другие РМС-подобные опухоли

Пациенты с РМС-подобными опухолями (СинСар, пПНЭО, внекостная СЮ, недифференцированная саркома) получают лечение согласно рекомендациям для рабдомиосаркомы, касающимся оборудования, техники облучения и планируемого объема мишени. Однако настоятельно рекомендуется предоперационная лучевая терапия (меньшее поле облучения, лучшая оксигенация, меньший риск обсеменения опухолевыми клетками, см. также раздел 18.6).

Пациенты с первичной резекцией R0 (группа IRS I) не нуждаются в облучении. Пациенты с опухолями из группы IRS II или III и пациенты с поражением лимфоузлов должны получать облучение в дозах *50.4 или 54 Гр с разделением соответственно на 28 или 30 фракций* (конвенциональное фракционирование). В случае прогрессии заболевания или плохого ответа допускается бустерное облучение в дозе 5.4 Гр (конвенциональное фракционирование), если оно возможно с точки зрения риска для органов, возраста и т.п. В качестве альтернативы может использоваться гиперфракционированное ускоренное облучение в дозе 44.8 Гр, 2 x 1.6 Гр/день, согласно предшествующим рекомендациям CWS (Табл. 52).

Таблица 52. Лучевая терапия для других РМС-подобных опухолей (СинСар, внекостная СЮ, пПНЭО, недифференцированная саркома)

Дозы облучения для первичной опухоли в зависимости от гистологии и группы IRS для детей не младше 3 лет (ЛТ – лучевая терапия; Ф – фракции).

**СинСар, пПНЭО/внекостная СЮ, недифф. саркома: по возможности
предоперационное облучение**

Группа IRS	Резекция и ответ	Конвенциональное фракционирование	Ускоренная, гиперфракционированная
I		без ЛТ	без ЛТ
II		50.4 Гр; 28 Ф	44.8 Гр; 2 x 1.6 Гр
III	Полная вторичная резекция (R0) до или после ЛТ	50.4 Гр; 28 Ф	44.8 Гр; 2 x 1.6 Гр
III	Неполная вторичная резекция (R1 или R2)	50.4 Гр; 28 Ф	44.8 Гр; 2 x 1.6 Гр
III	Клиническая полная ремиссия, без вторичной резекции	50.4 Гр; 28 Ф	44.8 Гр; 2 x 1.6 Гр
III	Частичная ремиссия, без вторичной резекции или без расчета на проведение R0	50.4 Гр; 28 Ф	44.8 Гр; 2 x 1.6 Гр
III	Плохой ответ, прогрессия заболевания, без вторичной резекции	54 Гр; 28 Ф + возможен буст 5.4 Гр; 3 Ф	48 Гр; 2 x 1.6 Гр + возможен буст 4.8 Гр; 3 Ф

Обратите внимание на исключения для детей младше 3 лет (см. раздел 19.6).

19.2.3. Не-РМС-подобные опухоли

Пациенты с не-РМС-подобными опухолями (НРПО) получают облучение согласно общим рекомендациям для прочих РМС-подобных опухолей. Только пациенты с опухолями ≤ 5 см и первичной резекцией R0 (группа низкого риска) не нуждаются в облучении. Все пациенты из групп стандартного и высокого риска должны получать ЛТ. *Предоперационная* лучевая терапия рекомендуется для пациентов с хорошим/полным ответом на химиотерапию (сокращение объема опухоли > 66% к неделе 9), чтобы еще сильнее уменьшить опухоль до операции.

Доза для всех пациентов составляет **50.4–54 Гр с разделением на 28–30 Ф** (конвенциональное фракционирование). В качестве альтернативы может использоваться гиперфракционированное ускоренное облучение в дозе **44.8 Гр, 2 x 1.6 Гр/день**, согласно предшествующим рекомендациям CWS.

19.2.4. Пациенты с опухолями стадии IV

Облучение – важный элемент терапии метастатических мягкотканых опухолей. В общих чертах можно выделить две различные возможности использования лучевой терапии:

1. ЛТ в сочетании с операцией, либо послеоперационная после маргинальной резекции (R1 или R2), либо предоперационная, чтобы вызвать ремиссию и обеспечить резектабельность опухоли.
2. ЛТ при локализациях или проявлениях опухоли, затрудняющих хирургическую резекцию (например, скелетные и мягкотканые метастазы или распространенное поражение центральной нервной системы).

Первичная опухоль должна быть облучена согласно рекомендациям для локализованных опухолей. Методы лучевой терапии следует использовать только после тщательного анализа соотношения рисков и возможной ожидаемой пользы для пациентов (например, резектабельность, индукция ремиссии, единственно возможный метод местного лечения), не забывая об определенных факторах риска радиотоксичности и поздних побочных эффектах (возраст, частота осложнений и т.п.). В ситуациях паллиативного лечения

операция может быстрее привести к стабилизации состояния пациента (например, в случаях остеолита, изолированных и легкодоступных метастазов в головной мозг, периферийных легочных метастазов). Часто после операции показана консолидирующая лучевая терапия.

По-видимому, метастазы отвечают на облучение так же, как первичная опухоль. Решение об облучении метастазов необходимо принимать, основываясь на *междисциплинарной концепции* лечения и следуя правилам, принятым для облучения первичной опухоли. Дозы облучения адаптируются в зависимости от гистологии опухоли и конкретной ситуации с тем или иным пациентом. Метастазы, образующие группы, нужно включать в объединенный объем мишени.

В случае *метастазов в головной мозг* необходимо облучение всего черепа с боковых противоположных полей. Следует помнить о кумулятивной костномозговой токсичности из-за объема облучения.

При *легочных метастазах* внекостной СЮ/пПНЭО пациентам может помочь двустороннее облучение легких в дозе 15–18 Гр с дневными фракциями 1.5 Гр ввиду перспективных результатов, полученных на серии пациентов с костной саркомой Юинга²¹⁴⁻²¹⁶. При РМС нет явных фактов, свидетельствующих о преимуществах тотального облучения легких²¹⁵. Поэтому его использование в общем случае не рекомендуется.

19.2.5. Вовлеченные регионарные лимфатические узлы

Лучевая терапия регионарных лимфоузлов производится только в случае четких клинических, радиологических или патоморфологических признаков поражения лимфатических узлов.

Риск поражения лимфоузлов у пациентов с эРМС очень низок. Он выше у пациентов с аРМС и некоторыми не-РМС опухолями. В клинических испытаниях CWS с -81 по -96 фигурировало 184 пациента с аРМС без клинически вовлеченных лимфоузлов при постановке диагноза. Общая частота локорегионального поражения лимфоузлов была 9%. При анализе в зависимости от локализации опухоли выяснилось, что при опухолях конечностей частота поражения лимфоузлов наибольшая (14%; 11 из 78 пациентов). Частота его встречаемости не зависела от группы IRS или возраста. Из 17 нодальных рецидивов лишь 7 были изолированными.

Облучение местоположений вовлеченных лимфоузлов производится независимо от гистологии и ответа на химиотерапию. У пациентов с *изначальными четкими радиологическими и/или патоморфологическими признаками поражения лимфоузлов* используется доза облучения 41.4 Гр для РМС и 50.4 Гр для РМС-подобных и не-РМС-подобных опухолей. Дополнительное бустерное облучение в дозе 9 Гр используется только при лечении пациентов с рабдомиосаркомой и лимфоузлами, все еще увеличенными после химиотерапии к началу лучевой терапии. **Нельзя проводить облучение лимфатических узлов после радикального иссечения лимфоузлов!**

Таблица 53. Дозы облучения для местоположений регионарных лимфатических узлов

ХТ – химиотерапия, Ф – фракции, ЛТ – лучевая терапия.

Лимфатические узлы – клиническая ситуация	эРМС, а РМС	other RMS-like, Non-RMS-like
Пациенты после радикального иссечения лимфоузлов	нет ЛТ	нет ЛТ
Радиологические и/или патоморфологические признаки поражения лимфоузлов при постановке диагноза; в полной ремиссии после ХТ и до ЛТ	41.4 Гр; 23 Ф	50.4 Гр; 28 Ф
Макроскопическая остаточная опухоль после ХТ и	41.4 Гр; 23 Ф	50.4 Гр; 28 Ф

19.3. ОБОРУДОВАНИЕ И МЕТОДИКИ

19.3.1. Мегавольтное оборудование

Все пациенты облучаются при помощи оборудования с меговольтным излучением (предпочтительно – линейного ускорителя 4-20 МВ). При опухолях конечностей предпочтительны фотоны с энергией 4–6 МВ. Необходимо обеспечить адекватную дозу на поверхности кожи в областях высокого риска, когда используются фотоны высокой энергии. При опухолях туловища рекомендуются фотоны с энергией 6–20 МВ.

19.3.2. Электроны

Электроны могут применяться при поверхностных и умеренно инфильтрирующих опухолях (до максимальной глубины 5 см) либо для стыковки электронных полей с полями, запланированными на линейном ускорителе, либо для их бустерного облучения. Использование только электронных полей следует избегать из-за отдаленных последствий.

19.3.3. Брахитерапия

Брахитерапия может использоваться при неполном удалении опухолей влагалища, промежности, мочевого пузыря, мочевого пузыря, простаты и орбиты. Она может использоваться в качестве бустерного метода до или после дистанционного облучения, а в некоторых случаях может это облучение заменять. Для каждого конкретного пациента это должно обсуждаться с Исследовательским центром CWS. Доза облучения для брахитерапии и для дистанционного облучения должна определяться с учетом допустимой дозы для окружающих тканей и индивидуально рассчитываться в каждом случае.

19.3.4. Планирование лечения

3D-конформное планирование лучевой терапии рекомендуется в случаях, когда в пределах объема мишени или рядом с ним находятся критически важные структуры. Доза определяется согласно ICRU 50. Планирование лечения основывается на первоначальных визуализирующих исследованиях опухоли.

19.3.5. Фракционирование

Для лечения используется конвенциональное фракционирование в дозе 1.8 Гр/день. При облучении пациентов с большими абдоминальными или краниоспинальными полями используются меньшие фракции (см. раздел 0). У пациентов младше 3 лет также могут использоваться меньшие фракции (1.6 Гр). Доза определяется согласно ICRU 50.

Обратите внимание:

Исследовательская группа CWS в прошлом использовала гиперфракционированное ускоренное облучение при МгТС с обнадеживающими результатами. Однако в ходе панъевропейских встреч в рамках EORTC не было достигнуто соглашения по поводу дальнейшего использования этой концепции, и было решено, что стандартная терапия при рабдомиосаркоме будет основана на конвенциональном фракционировании. При СинСар, пПНЭО, внекостной СЮ, недифференцированной саркоме и не-РМС-подобных опухолях может в качестве возможного варианта использоваться и гиперфракционированное, ускоренное облучение (2 x 1.6 Гр/день)^{9,13}.

19.3.6. Компенсация перерывов в лечении

При конвенциональном фракционировании пациент получает одну фракцию в день, 5 фракций в неделю. Если лечение на какое-то время было прервано, то следует использовать 2 фракции с интервалом не менее 6 часов между ними, чтобы была возможность завершить лечение за то же самое суммарное время, если это возможно с точки зрения облученного объема. Для пациентов с гиперфракционированным ускоренным лечением такая компенсация не применяется.

Продолжительность перерывов в лечении (они должны быть как можно короче) и их причины должны быть задокументированы.

19.3.7. Инновационные методы облучения

В последнее время стали более широко доступными несколько новых методов лучевой терапии, и теперь, в частности, их можно чаще использовать при лечении детей с мягкотканными саркомами. Однако до сих пор есть очень мало данных по клиническому использованию всех этих методов, и поэтому их следует использовать с осторожностью. В нижеследующих абзацах эти методы кратко охарактеризованы и указаны возможности их применения.

Лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT): Это высококонформный метод облучения, который позволяет фокусировать область, получающую высокую дозу облучения, на объеме мишени и получать крутой градиент дозы на критически важных структурах. Это достигается путем модуляции каждого единичного поля облучения в отличие от гомогенного поступления дозы при обычной конформной 3D лучевой терапии. Недостатком метода является использование множественных полей, что связано с большим облучаемым объемом и большой рассеянной дозой, получаемой всем организмом; это может повысить риск возникновения вторичных злокачественных новообразований.

Томотерапия: Это высококонформный метод облучения, который позволяет фокусировать высокодозную область на объеме мишени и получать крутой градиент дозы на критически важных структурах. Пациент позиционируется в аппарате, напоминающем КТ-сканер, и терапия проводится с помощью небольшого линейного ускорителя, вращающегося вокруг пациента. Каждый раз перед проведением лечения можно посредством КТ верифицировать положения пациента, объема мишени и критических структур. Недостатком метода является большая рассеянная доза, получаемая всем организмом; это может повысить риск возникновения вторичных злокачественных новообразований. Кроме того, множественные поля увеличивают облученный объем, где повышается риск вторичных опухолей.

Кибер-нож: Это высококонформный метод облучения, который позволяет фокусировать высокодозную область на объеме мишени и получать крутой градиент дозы на критически важных структурах. Обычно применение этого метода ограничивается малыми объемами мишеней, причем пациент получает 1–5 единичных фракций с более высокими разовыми дозами. Терапия производится с помощью линейного ускорителя, размещенного на механическом манипуляторе, который движется вокруг пациента. В реальном времени можно вводить поправки на движения пациента. Ввиду долгого времени облучения, режима гиподифракционирования и использования множественных полей применение этого метода у пациентов детского возраста связано с некоторыми недостатками (большой облучаемый объем, повышенный риск вторичных опухолей, повышенный риск отдаленных последствий из-за высоких разовых доз).

Стереотаксическая лучевая терапия: Это высокофокусированный метод лечения, который обычно применяется при маленьких и четко очерченных мишенях. Классическое показание к ней – изолированные метастазы в головной мозг. Облучение проводится в ходе одного сеанса. Используя репозиционирующее оборудование, можно проводить фракционированное облучение мозга или тела согласно показаниям. Ввиду точного

позиционирования пациента запланированный объем мишени включает меньший отступ для учета движений пациента.

Протонное облучение: Это высококонформный метод облучения, который позволяет фокусировать высокодозную область на объеме мишени и получать крутой градиент дозы на критически важных структурах^{217,218}. Ввиду физических свойств протонного пучка и благодаря использованию узкого пучка (pencil beam), его использование также связано с меньшей рассеянной дозой, полученной организмом, и поэтому снижается риск вторичных злокачественных опухолей. Однако в Европе до сих пор очень ограничена доступность клиник, где можно получить такое облучение, а технические трудности пока ограничивают его использование для нескольких локализаций опухолей (движущиеся мишени возле легких, такие как грудная стенка, средостение, верхняя часть живота). В некоторых сообщениях утверждается, что пассивные методы рассеивания, используемые в протонной терапии, могут быть связаны с более высоким риском индуцирования вторичных опухолей, чем активные методы. Однако пока нет клинических данных в поддержку этого утверждения. В общем случае мы скорее предпочитаем использовать при лечении детей методы активного, а не пассивного рассеивания.

Лучевая терапия под визуальным контролем (IGRT): IGRT состоит в регулярном контроле правильного расположения пациента, участка-мишени и органов, подверженных риску, в ходе сеанса терапии. Этот контроль может осуществляться с помощью УЗИ, кВ-визуализации с ортогональными плоскостями или КТ с коническим пучком. IGRT учитывает коррекцию позиционирования пациента (адаптивное лечение) и может использоваться при лечении пациентов, получающих конформную 3D лучевую терапию, IMRT, томотерапию, лечение методом “кибер-нож” и протонную терапию. IGRT помогает правильно позиционировать пациента в ходе лечения. Использование УЗИ, кВ-визуализации с ортогональными плоскостями или КТ с коническим пучком для регулировки параметров облучения также связано с дополнительным снижением дозы по сравнению с МВ-методом. Поэтому в целом их применение не должно считаться ограниченным, но, как и при всяком ионизирующем излучении, требуется осторожность.

Показания: Для большинства пациентов использование конформного 3D облучения является подходящим методом. При особых локализациях вблизи критически важных структур организма могут быть полезными методы, позволяющие достичь крутого дозового градиента. Достижение резкого падения дозы полезно с точки зрения снижения токсичности, но может стать серьезной проблемой, когда принципы определения объема мишени не вполне четко соблюдены в каждом конкретном случае. Риск недостаточного облучения по краям поля – давно известная проблема, которая может стать еще более серьезной при использовании высококонформных методов лечения. Поэтому их должны использовать только онкологи-радиологи со значительным опытом лечения детей и подростков.

С учетом всего сказанного, высококонформные методы облучения и особенно протонное облучение могут быть полезными при лечении, особенно у маленьких детей со следующими локализациями опухолей:

- Опухоли вблизи основания черепа или развивающегося мозга
- Опухоли туловища вблизи почек или кишечника (спинальные/параспинальные)
- Тазовые опухоли.

По поводу информации о протонной терапии свяжитесь с Исследовательским центром CWS (раздел 1.2.1) или с экспертом CWS по протонной терапии Dr. Beate Timmermann (раздел 1.2.2).

19.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМА МИШЕНИ

19.4.1. Определение объема мишени для первичной опухоли

- Объем мишени определяется на основе исходного объема опухоли (макроскопический объем опухоли – gross tumour volume; GTV). Обычно оптимальным визуализирующим исследованием является T1 МРТ с контрастированием, проведенное до терапии. *Исключения:* Внутригрудная или тазовая опухолевая масса (см. раздел 0).
- Клинический объем мишени (clinical target volume, CTV, КОМ) определяется как GTV + 1 см (исключение – конечности: 2 см в продольном направлении).
- Дополнительно в CTV должны быть включены рубцы (после биопсии, первоначальной операции, вторичной резекции или в местах дренажа), кроме случаев, когда это приведет к неприемлемому расширению поля облучения (в таких случаях свяжитесь с экспертами по лучевой терапии). Кроме того, в CTV должны быть включены все ткани, для которых была возможна опухолевая контаминация в ходе хирургических вмешательств.
- Планируемый объем мишени (planning target volume, PTV) определяется как CTV + 5-10 мм (в соответствии со страховочным отступом, принятым в данном учреждении). *Исключения:* грудная стенка – 2 см.
- У пациентов, получающих дозу 50.4 Гр, CTV – и, следовательно, PTV – сокращается до GTV (исходная опухоль) плюс 5–10 мм после 41.4 Гр (в соответствии со страховочным отступом, принятым в данном учреждении). У пациентов с *опухолями орбиты* сокращение объема мишени производится после 36 Гр.
- У пациентов, получающих бустерное облучение после 50.4 Гр, PTV для этого бустерного облучения равен GTV остаточной опухоли в начале лучевой терапии плюс краевой отступ 5–10 мм (в соответствии со страховочным отступом, принятым в данном учреждении).
- У растущих пациентов следует избегать создания градиента дозы облучения в *эпифизарных пластинках роста* из-за опасности асимметричного роста. Пластинки роста должны быть либо включены в облучение вплоть до дозы 30 Гр (это считается дозой, достаточной для остановки роста), либо, если распространенность опухоли позволяет, исключены из полей облучения. То же самое правило должно относиться к телам позвонков во избежание сколиоза.

Резюме:

PTV состоит из исходного объема опухоли + 10 мм (модифицируется для CTV) + дополнительно 5–10 мм (краевые отступы для PTV), кроме опухолей конечностей и грудной стенки (+ 2 см) для 41.4 Гр и кроме орбиты (до 36 Гр). Области, контаминация которых произошла во время операции, а также шрамы и места установки дренажей должны быть по возможности включены в PTV. Если нужная доза составляет 50.4 Гр, то PTV сокращается до GTV + 5–10 мм после 41.4 Гр (для орбиты: после 36 Гр).

19.4.2. Определение объема мишени для лимфатических узлов

Доза 41.4 Гр при рабдомиосаркоме (RMS) и 50.4 Гр при других РМС-подобных и не-РМС-подобных опухолях направляется на всю область локализации лимфоузлов (подмышечная область, пах, парааортальные лимфоузлы и т.п.). Если этот подход приводит к очень большим полям облучения, облучаемую область можно сократить до вовлеченных лимфоузлов плюс краевой отступ PTV, равный 1 см + краевые отступы, принятые в данном учреждении (5–10 мм) на усмотрение лечащего радиолога-онколога. При РМС проводится бустерное облучение увеличенных лимфоузлов согласно данным КТ или УЗИ

до начала лучевой терапии. Для РТВ бустерного облучения используется дополнительный отступ 5–10 мм (согласно нормам конкретного учреждения).

По возможности должны быть облучены отводящие лимфатические сосуды между первичной опухолью и вовлеченным лимфоузлом. Однако в некоторых случаях это приведет к неприемлемо большим размерам полей облучения. У таких пациентов следует использовать два отдельных поля облучения для первичной опухоли и для местоположения лимфоузла, исключая отводящие лимфатические сосуды.

19.4.3. Переносимость облучения нормальными тканями

Приведенная ниже Табл. 54 указывает переносимые дозы для здоровых тканей различных органов.

Так как большинство дозовых планов связано с некоторыми неоднородностями, небольшие отклонения ($\pm 5\%$) могут быть при условии тщательного рассмотрения приемлемыми и для толерантности органов в зоне риска. Всю ответственность в данном случае несет радиолог-онколог, проводящий лечение.

Для парных органов (таких как глаз, внутреннее ухо, околоушная железа) следует подумать (и подробно обсудить с родителями), можно ли пожертвовать органом на пораженной стороне (гомолатеральным органом), чтобы избежать сокращения суммарной дозы или целевого объема, потенциально повышающего риск рецидива.

Таблица 54. Тканевая толерантность

V – объем, Гр – грей, Ф – фракции, ЛТ – лучевая терапия

	Конвенциональное фракционирование
Сердце (целиком)	20 Гр; 17 Ф V30 < 20%
Печень целиком (НЕ проводить химиотерапию, если печень находится в пределах облучаемого поля, во избежание ВОБ)	19.8 Гр; 11 Ф
Почки целиком	14.4 Гр; 8 Ф
Спинной мозг Спинной мозг у пациентов с резидуальной спинальной опухолью (на МРТ) Ствол мозга	41.4 Гр; 23 Ф 50 Гр; 28 Ф 54 Гр; 30 Ф
Зрительный нерв/хиазма	50 Гр; 28 Ф
Околоушная железа (средняя доза)	26 Гр; 14 Ф
Слезная железа (средняя доза)	36 Гр; 20 Ф
Внутреннее ухо (средн/макс)	39.6/50 Гр; 23/28 Ф
Тонкий кишечник	40 Гр; 28 Ф V50 < 30%
Легкие (средняя доза/V20)	12.6 Гр/20%; 7 Ф

19.5. ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

У пациентов с опухолями группы IRS III нужно рассмотреть вариант с проведением вторичной резекции (если возможна резекция R0) до начала лучевой терапии. После вторичной резекции послеоперационная лучевая терапия должна быть начата в пределах 21 дня, кроме случаев тяжелых послеоперационных осложнений.

Предоперационная или радикальная (definitive) лучевая терапия должна быть начата на 13-й неделе.

У пациентов, в программу лечения которых входит реконструктивная операция, может быть целесообразной предоперационная лучевая терапия до вторичной резекции (см. раздел 18.6). Это следует обсудить с Исследовательским центром CWS и хирургом. *Промежуток времени между окончанием ЛТ и вторичной резекцией не должен превышать 5 недель.*

19.5.1. Синхронные химиотерапия и лучевая терапия

В общем случае следует избегать синхронного применения лучевой терапии и химиотерапии адриамицином и актиномицином D (см. раздел 17.1.4). Однако облучение (конвенциональное фракционирование) займет от 5 до 6 недель, и важно не слишком сильно уменьшить кумулятивные дозы получаемых препаратов.

Обычно АСТ-D или ADR можно вводить за две недели до и через две недели после облучения (то есть самый короткий интервал, при котором допустимо применение АСТ-D или ADR до или после облучения, составляет 2 недели). Однако эта общая рекомендация должна быть адаптирована, например, в зависимости от местоположения опухоли (см. раздел 17.1.4). Если не ожидаются проявления токсичности, то можно вводить АСТ-D или ADR спустя меньшее время после ЛТ. Пропущенная доза АСТ-D позже не вводится. Если пришлось пропустить введение ADR, следует заменить АСТ-D на ADR в последнем курсе IVA.

Параллельное применение ЛТ и адриамицина может рассматриваться в следующих случаях:

- Терапия опухолей конечностей,
- В поле облучения не входят слизистые оболочки.

Химиотерапия должна быть исключена, если печень попадает в поле облучения, из-за риска ВОБ.

19.6. АДАПТАЦИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Возраст ≤ 1 года

Индивидуальное решение проводить или не проводить ЛТ принимается в зависимости от гистологии опухоли, ее местоположения и размера, ответа на химиотерапию, степени предшествующих резекций и возможностей вторичной резекции. Это следует обсудить с Исследовательским центром CWS и экспертами CWS по лучевой терапии.

Возраст > 1 и < 3 лет во время проведения лучевой терапии

эРМС (эмбриональная рабдомиосаркома):

Лучевая терапия проводится только при наличии резидуальной болезни в конце химиотерапии. Следует рассмотреть возможность применения специальных методов для минимизации дозы, получаемой нормальными тканями (см. раздел 19.3.7).

Исключение: При параменингальных опухолях всегда используется лучевая терапия, даже когда после химиотерапии достигнута полная клиническая ремиссия^{12,219}. По возможности следует отложить ЛТ до окончания химиотерапии. Доза облучения используется та же, что и для более старших пациентов. В зависимости от размера и местоположения опухоли это может привести к неприемлемой токсичности. В таких особых случаях доза может быть сокращена. Это следует обсудить с Исследовательским центром CWS и экспертами CWS по лучевой терапии.

аРМС (альвеолярная рабдомиосаркома):

- | | |
|-----------------------|--|
| • Группа IRS I | ЛТ не проводится. |
| • Группы IRS II и III | ЛТ согласно рекомендациям для более старших пациентов (сокращение дозы следует обсудить с экспертами по лучевой терапии). Можно использовать меньшие фракции, особенно при облучении больших |

объемов (ЛТ всей брюшной полости, краниоспинальная ЛТ) – 1.5 или 1.6 Гр.

Другие РМС-подобные и не-РМС-подобные опухоли:

- Группа IRS I ЛТ не проводится.
- Группа IRS II ЛТ согласно рекомендациям для более старших пациентов (сокращение дозы следует обсудить с экспертами по лучевой терапии). Можно использовать меньшие фракции, особенно при облучении больших объемов – 1.5 или 1.6 Гр.
- Группа IRS III Вторичная полная резекция. Без дополнительной ЛТ. Вторичная резекция невозможна или неполна: ЛТ согласно рекомендациям для более старших пациентов (сокращение дозы следует обсудить с экспертным центром). Можно использовать меньшие фракции, особенно при облучении больших объемов, – 1.5 или 1.6 Гр.

20. УКАЗАНИЯ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ КОНКРЕТНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Для правильной характеристики локализации мягкотканной опухоли см. определения локализаций, разбиение на группы IRS, классификацию TNM и определения регионарных лимфатических узлов (Приложения 24.1, 24.2, 24.3, 24.4).

В этой главе приведены рекомендации по поводу лечения рабдомиосаркомы конкретных локализаций, но они также могут использоваться при других РМС-подобных и не-РМС-подобных опухолях.

20.1. ОРБИТА (ORB)

40% случаев рабдомиосаркомы детского возраста – это опухоли, возникающие в голове и шее; при этом 10% имеют орбитальную локализацию¹⁹. Хотя эти орбитальные опухоли относятся к области головы и шеи, они обсуждаются отдельно ввиду наличия четких анатомических границ и необходимости другого планирования лечения, особенно облучения и операции. Большинство таких МгТС относятся к эРМС, и поражение лимфоузлов встречается редко.

Операция

Во многих случаях локальный контроль может быть достигнут с помощью только операции, посредством радикального удаления опухоли. Однако это означает потерю глаза с энуклеацией или экзентерацией орбиты. Такие радикальные процедуры в общем случае не считаются желательными, особенно с учетом существования альтернативных терапевтических методов. Орбитальная РМС без поражения кости относится к благоприятным локализациям: пятилетняя выживаемость при орбитальных рабдомиосаркомах превышает 85%^{23,220,221}. Лечение при эРМС орбиты обычно проводится в рамках группы стандартного риска.

Обратите внимание:

Мягкотканые саркомы орбиты с поражением кости относят к параменингеальным опухолям.

Аррозия, вызванная давлением, сама по себе не является основанием для отнесения к параменингеальной группе. Первоначальная операция должна включать в себя только биопсию.

Настоятельно рекомендуется избегать использования экзентерации орбиты в качестве первоначальной хирургической меры!

Биопсия / Первичная резекция: Должны быть доступными микрохирургические технологии. Обычно нужна только биопсия. Первичная резекция R0 опухоли без потери функции глаза и ближайших мышц в большинстве случаев невозможна.

Вторичная резекция: Повторная биопсия может быть необходимой при непонятных остаточных образованиях после химиотерапии и лучевой терапии. Необходимо обсудить возможности агрессивного хирургического лечения в случае стабилизации болезни (SD), прогрессии болезни (PD) или наличия остаточной опухолевой массы после химиотерапии и лучевой терапии. Есть две возможности с весьма различными перспективами реконструктивной операции:

- Экзентерация орбиты: Используется хорошо подогнанный эпитез, который в конечном итоге фиксируется костными имплантатами. С этим вариантом лечения часто нелегко смириться, особенно у детей и подростков. Возможна микрохирургическая реконструкция с использованием свободного лоскута, но эстетический результат реконструкции век и впадины для глазного протеза не гарантирован.
- Энуклеация с сохранением век: Возможно сохранение практически нормальной внешности, если можно оставить достаточно ткани для конструирования впадины, куда будет помещен глазной протез. Инвалидизация в этих случаях ограниченная. Эту возможность следует тщательно оценить с учетом отсроченных последствий облучения орбиты, особенно у маленьких детей^{8,19}.

Лучевая терапия

Решение “за” или “против” лучевой терапии у пациентов с эРМС групп IRS II и III и полной клинической ремиссией (CR) после химиотерапии принимается индивидуально. В этой ситуации у пациентов, получающих лучевую терапию, снижается риск локального рецидива и повышается бессобытийная выживаемость, однако возможны побочные эффекты облучения, такие как катаракта, ухудшение зрения и костная гипоплазия.

У пациентов, не получающих ЛТ, более высокий риск локального рецидива и более низкая бессобытийная выживаемость. При этом связанных с облучением побочных эффектов у них нет. Общая выживаемость при обоих подходах одинакова ввиду характера рецидивов (почти исключительно локорегионарных) и возможности эффективной “терапии спасения”¹⁹. Однако в случае рецидива следует учесть риск кумулятивной токсичности из-за терапии спасения. Поэтому решение о проведении или непроведении лучевой терапии остается на усмотрение лечащего врача, который обсуждает этот вопрос с пациентом и его родителями.

Облучение исходной опухоли с дополнительным краевым отступом CTV, равным 10 мм (плюс принятый в данном учреждении отступ PTV, равный 5-10 мм), производится до достижения дозы 36 Гр; затем PTV сокращается до исходного размера опухоли плюс отступ PTV, при этом по возможности следует избегать облучения слезной железы. Пациенты с благоприятной гистологией (эРМС) и полной клинической ремиссией (CR) после индукционной химиотерапии получают 41.4 Гр. Пациенты с частичным ответом (уменьшение опухоли более чем на 66%) получают 45 Гр вместо 50.4 Гр. Пациенты с незначительным частичным ответом, стабилизацией или прогрессией заболевания получают 50.4 Гр.

20.2. ГОЛОВА И ШЕЯ / ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (HN-PM)

Отнесение опухоли к “параменингеальным” определяется ее близостью к мозговым оболочкам или проникновением в них (определение см. также в разделе 24.3). Пациентов с **интракраниальным** или **интраспинальным** распространением опухоли (инфильтрация или проникновение через твердую оболочку, которая определяется как граница между экстра- и интракраниальным пространством) относят к группе больных с

параменингеальными опухолями. Следующие симптомы определяются как “параменингеальное поражение (involvement)” в группе параменингеальных опухолей и считаются дополнительным фактором риска:

- Опухолевая эрозия основания черепа,
- Паралич черепно-мозговых нервов,
- Признаки наличия опухолевых клеток в цереброспинальной жидкости.

Операция

Полное хирургическое удаление затруднено и в общем случае невозможно. Сначала следует только взять биопсию. Не следует проводить первоначальную резекцию или циторедуктивную операцию с тяжелыми функциональными или инвалидизирующими последствиями. Кроме того, первоначально не следует проводить иссечение шейных лимфатических узлов и клетчатки (neck dissection). Лучевая терапия параменингеальных опухолей – важная часть лечения у пациентов старше 1 года.

Биопсия / Первичная резекция: Чтобы избежать ненужного опухолевого обсеменения (излития, spillage) или повреждения жизненно важных структур, даже первую биопсию опухоли следует проводить в центрах, где накоплен большой опыт операций на основании черепа, включая наличие систем навигации и микрохирургические возможности. Может быть целесообразной трюкат-(Tru-cut)биопсия. Операция играет лишь ограниченную роль при лечении параменингеальных опухолей, потому что часто невозможно обеспечить достаточный страховочный краевой отступ без существенного повреждения частей мозга или черепно-мозговых нервов. Лечение параменингеальных опухолей большей частью основано на химиотерапии и лучевой терапии.

Вторичная резекция: После адекватной химиотерапии и лучевой терапии и достижения хорошего (но неполного) ответа некоторые остаточные опухоли удаётся удалить хирургически. Может понадобиться вторичная (second-look) биопсия для гистологического подтверждения наличия остаточной опухоли после химиотерапии и лучевой терапии. Решение об этом принимается в соответствующее время.

Лучевая терапия

Так как хирургические меры при параменингеальных опухолях обычно неполны или невозможны, лучевая терапия всегда показана таким пациентам старше 1 года (без ее использования излечение крайне маловероятно²¹⁹). ЛТ следует начать на неделе 13 независимо от ответа на инициальную химиотерапию.

- Отсутствие эрозии основания черепа / паралича ЧМН:
Головной мозг/мозговые оболочки в общем случае не облучаются. Облученный объем ЦНС будет представлять собой объем, включенный в поля облучения для обеспечения PTV (например, носоглотка/параспинальные локализации) в соответствии с общими рекомендациями.
- Эрозия основания черепа/паралич ЧМН/нет внутримозгового компонента:
За PTV принимают объем, необходимый для облучения первичной опухоли (исходный объем опухоли + отступ 10 мм, модифицированный для STV + принятый в учреждении отступ для PTV, равный 5-10 мм). Поля облучения должны быть адекватного размера со включением области исходной эрозии основания черепа, но в норме не производится облучение всего головного мозга.
- Эрозия основания черепа/паралич ЧМН с интракраниальным компонентом:
PTV для интракраниального компонента опухоли определяется в соответствии с остаточным интракраниальным компонентом при рестадировании до начала лучевой терапии с дополнительным страховочным отступом 10 мм для STV плюс дополнительный отступ для PTV, принятый в данном учреждении и равный 5-10 мм. Нет необходимости учитывать всю исходную область интракраниального

распространения опухоли. Размеры области основания черепа, включенной в PTV, определены выше.

- *Распространенное менингеальное поражение или положительная цитология ликвора:*

Это единственное показание к облучению всей краниоспинальной оси. Поле облучения должно включать в себя всю цереброспинальную жидкость и менингеальную ткань. Нижняя граница спинального поля облучения должна быть верифицирована посредством МРТ. Обычно она находится между крестцовыми сегментами 2/3 или 3/4. Предполагается, что пациенты старше 3 лет должны получать суммарную дозу 36 Гр (1.6 Гр/день), а пациенты 1–3 лет – 23.4 Гр (1.6 Гр/день). Проводится также локализованное бустерное облучение первичной опухоли в дозе 1.8 Гр/день до суммарной дозы, указанной выше. Кроме того, на спинномозговые метастазы, видимые на МРТ, должно быть произведено бустерное облучение до кумулятивной дозы 45 Гр. Доза на спинной мозг не должна превышать 50 Гр. Бустерное облучение проводится на исходный объем опухоли по данным МРТ + 10 мм для СТВ плюс дополнительно 5-10 мм согласно принятому в данном учреждении отступу для PTV.

- *Определение объема мишени при параменингеальной РМС с поражением лимфоузлов:*

РТV в соответствии с рекомендациями для параменингеальной локализации (см. выше) и рекомендациями для поражения лимфоузлов (см. раздел 19.2.5).

Инtrateкальная химиотерапия:

На основе имеющихся литературных данных и данных исследовательской группы CWS роль интратекальной химиотерапии оценить невозможно. Для используемых в настоящее время препаратов не доказана эффективность интратекального введения при мягкотканых саркомах с поражением ЦНС и ликвора. Однако при параменингеальных опухолях с положительным результатом анализа ликвора на опухолевые клетки наблюдалось снижение их числа в ЦСЖ (см. также раздел 17.1.5).

Таким образом, показания для интратекальной терапии неочевидны, но в любом случае ее применение должно ограничиваться случаями с положительным результатом анализа ликвора на опухолевые клетки. При использовании интратекальной терапии можно использовать рекомендации CWS-2002-P (reference: B. Thiel et. al., Deutsches Ärzteblatt Jg. 103, Heft 39, 2006 and²²²) :

препарат:	тиотепа и/т
дозировка:	5 мг/м ²
время введения:	в 1-й день первых курсов в/в химиотерапии. Продолжительность зависит от токсичности и ответа опухоли
Помните о кумулятивной токсичности при одновременном облучении!!!	

20.3. ГОЛОВА И ШЕЯ / НЕПАРАМЕНИНГЕАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ (HN-NON PM)

Опухоли головы и шеи с непараменингеальной локализацией образуют очень гетерогенную группу, куда входят мягкотканые саркомы шейных мышц, мягких тканей и мышц лица, околоушной железы, языка, гортани и глотки. По поводу определения и особенно различения параменингеальных и непараменингеальных опухолей см. раздел 24.3.

Операция

Хирургическое лечение играет определяющую роль в этой группе, так как, в отличие от параменингеальной группы опухолей, в значительном числе случаев возможно

радикальное удаление (R0) с адекватной реконструкцией. Потенциальный функциональный и эстетический результат может сильно различаться в зависимости от вовлеченных структур. Поэтому такие пациенты должны получать лечение в передовых центрах, где имеет место тесное сотрудничество между пластическими хирургами, нейрохирургами, отоларингологами и челюстно-лицевыми хирургами.

Биопсия / Первичная резекция: Следует избегать ненужного опухолевого обсеменения (spillage) и повреждения жизненно важных структур. Если возможна первичная резекция R0 с “чистыми” краями, ее следует провести как можно раньше. После резекции R1 должно проводиться адекватное облучение, если немедленная повторная резекция не может привести к статусу R0. При первичном планировании лечения необходимо учесть реконструктивные меры.

Вторичная резекция: В некоторых обстоятельствах можно рассмотреть вариант с обширной резекцией опухоли и реконструкцией после неoadъювантной химиотерапии. Пациентам с отсутствием ответа (non-responders) может быть показана инвалидизирующая операция.

Лучевая терапия

Облучение проводится согласно общим рекомендациям, описанным в соответствующей главе. Пациенты с РМС из подгруппы С группы стандартного риска (благоприятная гистология, благоприятный возраст < 10 лет и размер опухоли ≤ 5 см) не получают ЛТ, если проведена вторичная полная резекция (R0 с “чистыми” краями). После достижения дозы 36 Гр спинной мозг должен экранироваться. По поводу облучения лимфоузлов см. разделы 18.7 и 19.2.5.

20.4. КОНЕЧНОСТИ (EXT)

Саркомы плечевого и тазового пояса, а также мышц, соединяющих их с туловищем, относят к опухолям конечностей (см. раздел 24.3).

Операция

Операция с сохранением конечности возможна только при использовании комбинированной терапии и в некоторых случаях при существенном реконструктивном вмешательстве. Следует помнить основное правило “жизнь важнее руки или ноги”, особенно в случае стабилизации или прогрессии заболевания, а также рецидива.

Биопсия / Первичная резекция: По возможности биопсию должен проводить тот же хирург, который также будет производить радикальную резекцию опухоли. Это позволит избежать частых ошибок (неверная локализация биопсийного разреза, отдаленный дренаж по Редону, недостаточная биопсия, ненужное распространение опухолевых клеток). Может быть целесообразной трукат(Tru-cut)-биопсия. Предпочтительна резекция R0 с “чистыми” краями в качестве первого шага лечения, если ее можно надежно провести. У детей до 3 лет необходима широкая резекция и существенная реконструктивная операция, так как показания к лучевой терапии в этой возрастной группе очень ограничены.

Реконструктивные меры, такие как замещение дефектов мягких тканей, сосудов или нервов, реконструкция после краевой или сегментальной резекции кости, реконструкция функции мышц путем переноса или интерпозиции сухожилий, надо уже на ранних стадиях включать в планирование лечения. Следует принять во внимание возможные последствия адъювантной лучевой терапии, такие как нарушение роста из-за облучения ростовых пластинок, патологические переломы после краевой резекции кости или лимфатический отек после иссечения регионарных лимфоузлов.

Вторичная резекция: Первично-нерезектабельные опухоли могут стать полностью резектабельными после химиотерапии и/или лучевой терапии, особенно при локализации на конечностях. Если нужна вторичная операция, ее следует провести после первой повторной оценки состояния опухоли. Формальные “компарментальные” резекции могут

быть целесообразны в исключительных случаях, но в большинстве случаев применимы менее анатомические “широкие” резекции. Резекция R1 (микроскопическая остаточная опухоль) должна сочетаться с адекватной лучевой терапией. Шрам от биопсийного разреза должен быть включен в кожную **область** (skin paddle) резекции, как и области дренажей по Редону.

Рекомендуется брать пробы лимфоузлов при всех мягкотканых опухолях конечностей, даже без клинических или радиологических признаков поражения лимфоузлов (опухоли верхних и нижних конечностей с подмышечными или паховыми лимфоузлами, см. разделы 18.3.4, 18.7 и 19.2.5).

Лучевая терапия

При облучении опухолей конечностей следует проводить лечение согласно общим рекомендациям, описанным в соответствующем разделе главы 19. Ткань, контаминация которой произошла во время операции, должна быть включена в СТВ. После хирургических процедур все рубцы и места установки дренажей должны быть включены в планируемый объем мишени.

Кругового (circumferential) облучения следует избегать из-за риска констриктивного фиброза и лимфатического отека. У растущих пациентов следует также избегать градиента дозы облучения в пределах эпифизарных пластинок роста из-за риска асимметричного роста. Пластины роста должны быть либо включены в поля облучения как минимум до достижения дозы 30 Гр, либо (если распространенность опухоли позволяет) быть исключены из этих полей.

Таблица 56. Особые аспекты операций при опухолях конечностей

Локализация	Особые аспекты
Плечо	<ul style="list-style-type: none"> • Близость к плечевому сплетению и крупным сосудам, • Может быть необходимым замещение добавочного нерва, надлопаточного нерва, подмышечного нерва, частичная резекция лопатки, • Хорошая доступность широчайшей мышцы спины (latissimus dorsi) для функциональной реконструкции мышц.
Плечевая часть руки	<ul style="list-style-type: none"> • Большая мышечная масса, • Требуется замещение только двух мышечных функций: разгибания и сгибания, • Функция лучевого нерва замещается относительно хорошо.
Локоть	<ul style="list-style-type: none"> • Плохое покрытие мягкими тканями, • Безопасное расстояние (safety distance) трудно достижимо, • Хороший прогноз при замещении нерва, особенно в детском возрасте.
Предплечье	<ul style="list-style-type: none"> • Близкое соседство важных структур, • Многочисленные функции мышц, • Две сосудистые оси, без одной из которых можно обойтись, • Прогноз при реконструкции нервов зависит от возраста.
Лучезапястный сустав	<ul style="list-style-type: none"> • Близкое соседство с многочисленными структурами, однако хорошие возможности для реконструкции; может понадобиться артродез лучезапястного сустава.
Кисть	<ul style="list-style-type: none"> • Целесообразность сохранения кисти определяется не числом пальцев, а сохранением функции захвата.
Ягодичная область	<ul style="list-style-type: none"> • Достаточная мышечная масса с хорошими возможностями функциональной компенсации, • Риск только для одной важной структуры: седалищного нерва.
Пах	<ul style="list-style-type: none"> • Близкое соседство с бедренными сосудами; часто требуется замещение сосудов, • Бедренный нерв может быть частично сохранен или заменен трансплантатами.
Бедро	<ul style="list-style-type: none"> • Большая мышечная масса, • Возможно, будет необходима ранняя трансплантация сухожилия (даже

	полная потеря сгибателей и разгибателей может быть функционально компенсирована и предпочтительнее протезирования).
Колено	<ul style="list-style-type: none"> • Плохое покрытие мягкими тканями, • Близость сосудов и нервов, • Сохранение малоберцового нерва (разгибание стопы) важнее, чем большеберцового нерва (чувствительность подошвы).
Голень	<ul style="list-style-type: none"> • В проксимальных 2/3 относительно большая мышечная масса; дистальнее трифуркации трех сосудов (без 1-2 можно обойтись), в дистальной части голени – плохое покрытие мягкими тканями и близкое соседство со всеми структурами.
Ступня	<ul style="list-style-type: none"> • Ампутации в области пальцев ног и передней части стопы могут быть достаточно хорошо функционально скомпенсированы, однако не в области пятки. Сохранение функции ходьбы определяет целесообразность или нецелесообразность сохранения стопы.

20.5. ОПУХОЛИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ: МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ / ПРОСТАТА (UG-BP)

Цистоскопия должна производиться при постановке диагноза и в ходе последующего наблюдения. Инициальная резекция должна производиться только в случаях очень маленьких опухолей, возникающих в куполе мочевого пузыря, далеко от треугольника. Во всех прочих случаях нужно провести биопсию и запланировать вторичную операцию после химиотерапии и лучевой терапии.

Клинические признаки, вызывающие подозрение на опухоли мочеполовой системы в области мочевого пузыря/простаты, перечислены здесь:

- Непроходимость мочевых путей и дизурия,
- Приподнятая область мочепузырного треугольника,
- Пальпируемая опухоль при ректальном исследовании.

Операция

Биопсия / Первичная резекция: Опухоли, выбухающие в мочевой пузырь, легкодоступны посредством цистоскопии, однако это не относится к опухолям или небольшим остаткам опухоли в области простаты. Даже при открытой биопсии есть значительный риск ложноотрицательных результатов. Поэтому рекомендуется МРТ-контролируемая трукат(Tru-cut)-биопсия. Первичная резекция возможна только для опухолей, находящихся далеко от треугольника.

Вторичная резекция / биопсия: Если на МРТ после химиотерапии и/или лучевой терапии не видна остаточная опухоль, повторная биопсия не является необходимой. Небольшие остаточные опухоли иногда могут быть адекватно удалены после химио- и лучевой терапии с сохранением функции. Можно также рассмотреть вариант проведения консервативной операции (частичная цистэктомия и/или частичная простатэктомия) в сочетании с брахитерапией^{223,224}. Частичная простатэктомия без лучевой терапии связана с высоким риском локального рецидива²²⁵. Если предполагается, что консервативная резекция R0 будет невозможной даже после лучевой терапии, может быть неизбежной полная цистэктомия и/или полная простатэктомия.

Лучевая терапия

Определение доз и объемов мишеней производится в соответствии с общими инструкциями. Гонады по возможности должны быть расположены вне облучаемого объема (следует обсудить вариант с оофорексией у девочек и орхидексией у мальчиков, хотя пока не опубликовано значимых данных по оценке этой процедуры). В зависимости от распространенности опухоли и степени инфильтрации пациенты с опухолями мочевого пузыря/простаты могут получать последовательное введение радиоактивного препарата (afterloading-терапию)/брахитерапию. Рекомендуется

индивидуальное планирование и обсуждение с соответствующим экспертным центром CWS.

20.6. ОПУХОЛИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ: НЕ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ / ПРОСТАТА (UG-NON BP)

К опухолям мочеполовой системы, но не мочевого пузыря/простаты, относятся опухоли различных локализацией, такие как:

- Паратестикулярные опухоли
- Мягкотканые опухоли матки, влагалища и вульвы (см. раздел 24.3)

Эти локализации будут рассмотрены отдельно. Важно отличать такие опухоли от других опухолей малого таза, которые также могут инфильтрировать влагалище или матку, но относятся к “другим” локализациям. Опухоли малого таза обычно не расположены по средней линии и могут вызвать смещение срединных органов (например, матки или влагалища) в непораженную сторону.

При постановке диагноза и в ходе последующего наблюдения должны проводиться цистоскопия, вагиноскопия (если возможно) и ректоскопия.

Операция

Паратестикулярные опухоли

Опухоли должны быть удалены через паховый разрез, причем канатик сначала должен быть перевязан при внутреннем паховом кольце. Принципиальное значение имеет орхэктомия на пораженной стороне. В случае инфильтрации мошонки должна проводиться гемискротэктомия. Обе операции не относят к инвалидизирующим.

Если исходная операция до направления в соответствующий центр была скротальной, должна быть проведена первичная повторная операция для иссечения канатика у внутреннего кольца. Дополнительная гемискротэктомия не является необходимой, если пациент будет получать более интенсивную химиотерапию^{25,226}. При колебаниях по поводу скротальной диссеминации следует провести гемискротэктомию. Пациент может быть отнесен к группе IRS I только при отсутствии подозрительных лимфоузлов в ходе визуализирующих исследований, полной резекции опухоли и гистологически подтвержденного отсутствия поражения проксимального конца семенного канатика.

Лимфоузлы при паратестикулярных опухолях

Регионарные лимфоузлы расположены до места стыка семенных и почечных сосудов на пораженной стороне. Поражение лимфоузлов в паху считается не поражением регионарных лимфоузлов, а отдаленным метастазом. Эта область должна очень тщательно анализироваться методами УЗИ, КТ или МРТ. Хотя лимфоузлы бывают вовлечены относительно часто, резекция регионарных лимфоузлов путем ретроперитонеальной лимфаденэктомии или взятие образцов тканей лимфоузлов не рекомендуется в момент начала терапии^{15,227}, даже если лимфатический узел удовлетворяет критериям опухолевого поражения (размер > 2 см, контрастирование при отсутствии признаков регионарной инфекции).

Если во время первой повторной оценки опухоли после химиотерапии остаются клинически или радиологически подозрительные лимфоузлы, следует планировать радикальную лимфаденэктомию или облучение. Так как для контроля лимфоузлового распространения в этой области облучение считается столь же эффективным, как и лимфаденэктомия, предпочтение отдается облучению в случае отсутствия противопоказаний (таких как возраст < 3 лет). Лимфаденэктомия для опухолей, расположенных слева, включает область над воротами левой почки вправо и правую границу полой вены, а дистально – вдоль подвздошных сосудов вниз до левой части паха. Для лимфоузлов с правой стороны резекция еще шире, включая лимфоузлы вокруг обеих почечных вен по обе стороны аорты и полой вены и справа вдоль подвздошных сосудов вниз до правой части паха.

Саркома влагалища

Обычно саркомы влагалища относятся к ботриоидной рабдомиосаркоме, и происходит рост в просвет влагалища без инфильтрации малого таза. Как правило, они хорошо отвечают на химиотерапию. Первоначальную биопсию следует проводить эндоскопически из просвета влагалища. Первичная инвалидизирующая операция с удалением влагалища не рекомендуется. Важно очень точное описание участка проведения этой биопсии, чтобы обеспечить дальнейший контроль над опухолью и чтобы, например, вторичная резекция или биопсия были проведены в правильном месте.

После достижения хорошего ответа на химиотерапию есть две возможности исключить или сократить облучение после первой повторной оценки опухоли:

- Может быть проведена местная резекция с использованием вагиноскопии и без повреждения уретры и стенки прямой кишки. Если операционный препарат имеет “чистые” края, дополнительная дистанционная лучевая терапия может не использоваться.
- В некоторых случаях брахитерапия является доказанной альтернативой частичной вагинэктомии²¹⁰.

Лишь в редких случаях отсутствия ответа на химиотерапию и наличия обширной остаточной опухоли после ХТ и ЛТ необходимо радикальное удаление влагалища. Это следует обсудить с экспертным центром. В качестве неотъемлемой части лечения должны быть предложены варианты реконструкции влагалища.

Саркома матки

Опухоли этого вида, обычно РМС, встречаются почти исключительно у девочек старшего возраста или после полового созревания. В соответствии с результатами исследований IRS высокие шансы на выживание наблюдаются только у девочек с полным удалением опухоли, включая гистерэктомию, поскольку такие опухоли практически не отвечают на химиотерапию^{228,229}. С другой стороны, согласно результатам исследований CWS, у пациенток с РМС матки без инвалидизирующих операций есть столь же хорошие шансы на выживание. Результаты SIOP по использованию химиотерапии и лучевой терапии (в форме брахитерапии)²¹⁰ подтверждают последние выводы. Так как пока нет достаточных данных, приходится принимать индивидуальное решение. Возможны два варианта:

- Первичное полное удаление. До операции посредством УЗИ и МРТ (а в ходе операции – на основе замороженных срезов) следует оценить вовлечение лимфоузлов. Терапия по поводу вовлеченных лимфоузлов проводится в соответствии с общими рекомендациями.
- Сохранение матки после неоадьювантной химиотерапии и лучевой терапии.

Лучевая терапия

Паратестикулярные опухоли

Обратите внимание:

Чтобы избежать облучения и более интенсивной химиотерапии, должны быть полностью использованы первичные неинвалидизирующие хирургические меры. Если есть сомнения по поводу краев резекции, должна производиться повторная первичная резекция (гемискротэктомия).

Пациенты с паратестикулярной рабдомиосаркомой из подгруппы С группы стандартного риска РМС (благоприятная гистология, первичная резекция R1) с полной вторичной резекцией (R0 – например, посредством гемискротэктомии) и благоприятными возрастом и размером опухоли не получают послеоперационную лучевую терапию.

Только в случае контралатеральной инфильтрации мошонки без возможности резекции R0 нужна лучевая терапия для локального контроля над опухолью. Дозами, определяемыми в соответствии с общими рекомендациями, должен быть облучен

исходный объем опухоли + 10 мм для CTV плюс дополнительно 5-10 мм для принятого в данном учреждении краевого отступа PTV. Инфильтрированная область мошонки должна быть облучена + 10 мм для CTV плюс дополнительно 5-10 мм для принятого в данном учреждении краевого отступа PTV. Следует рассмотреть вариант с орхидопексией контралатерального яичка. Облучение участков расположения лимфоузлов производится согласно общим рекомендациям.

Влагалище / Матка

Рабдомиосаркома влагалища с благоприятной гистологией (эРМС) не требует лучевой терапии, если после химиотерапии достигнута полная клиническая ремиссия. Настоятельно рекомендуется облучение пациенток с неблагоприятной гистологией (аРМС) и пациенток, не находящихся в полной клинической ремиссии после химиотерапии. В зависимости от распространенности и инфильтрации опухоли эти пациентки могут получать облучение посредством afterloading-терапии/брахитерапии. Рекомендуется индивидуальное планирование и обсуждение с соответствующим экспертным центром. У всех девочек, получающих облучение по поводу тазовых опухолей, следует рассмотреть возможность оофорексии.

20.7. ДРУГИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ (ОТН)

Группа локализаций “другие” включает в себя несколько участков туловища, брюшной полости и грудной клетки. Такие опухоли встречаются редко. По поводу определений локализаций см. раздел 24.3.

Обратите внимание:

Опухоли ягодичных мышц и опухоли плечевого пояса, а также опухоли мышц, соединяющих их с туловищем, считаются опухолями конечностей.

Грудная клетка

Торакоскопия широко применяется при всех опухолях, выступающих в плевральное пространство, особенно в случае остаточных опухолей, рубцевания на грудной стенке, плевре, диафрагме и в средостении. Плевральные спайки могут сделать торакоскопию невозможной, и в этом случае может потребоваться диагностическая торакотомия.

Биопсия / Первичная резекция: Грудная стенка – это область, где есть хорошие шансы на первичную резекцию R0, особенно в случае небольших опухолей с поражением только 1-2 межреберных пространств и/или ребер. Возможны резекция и реконструкция без более серьезных функциональных потерь. Напротив, в паравертебральной области первичная резекция R0 возможна лишь редко из-за близкого соседства спинного мозга. Как правило, плевральная или перикардальная инвазия саркомы и особенно присутствие злокачественных клеток в плевральном или перикардальном выпоте соответствуют группе IRS IV (pT3c, иногда даже стадия IV) и исключают первичную операцию, кроме паллиативных.

Вторичная резекция: В случаях значительного первоначального распространения опухоли и наличия остаточной опухоли после химиотерапии и/или лучевой терапии нужно провести вторичную резекцию. Следует стремиться к резекции R0. В случае резекции R1 необходимо ее сочетание с адекватной лучевой терапией. Манифестация опухоли в позвоночном столбе и/или распространение опухоли в межпозвоночные отверстия требуют междисциплинарного подхода в сотрудничестве со специалистом по хирургии позвоночника. В случае сохраняющейся опухолевой массы после ХТ и/или ЛТ могут быть показаны пневмонэктомия или резекция пищевода, если они позволяют достичь ситуации R0 или R1.

Грудная стенка

Операция: По возможности следует произвести удаление опухоли единым блоком с окружающими мягкими тканями и неинфильтрированными межреберьями (краниально и каудально, в общем случае дорсально от головки ребра до реберного хряща). В случае опухолевой инвазии грудной стенки, мышц, соседствующих с межреберными, подкожных тканей или кожи, в резекцию следует включать все слои грудной стенки. Может понадобиться полная реконструкция грудной стенки, в основном кожно-мышечными лоскутами.

Облучение грудной клетки и грудной стенки: Доза и объем мишени определяются согласно общим рекомендациям. Опухоли с неинфильтрирующим распространением в уже сформированную грудную полость часто содержат большую интраторакальную массу, которая резко сокращается в ходе химиотерапии. Если облучать весь объем опухоли до лечения, придется включать в поле облучения большие объем легочной ткани. В таких случаях объем мишени в области неинфильтрирующей опухоли включает только остаточную опухолевую массу после химиотерапии в начале лучевой терапии + 10 мм для STV плюс дополнительно 5-10 мм для принятого в данном учреждении краевого отступа PTV. Для всех остальных частей опухоли (инфильтрированные мышцы или кости) следует использовать обычные страховочные отступы в соответствии с исходной распространенностью опухоли.

У пациентов с плевральным выпотом и положительной цитологией может проводиться облучение гемиторакса. Это следует обсуждать с Исследовательским центром CWS индивидуально для каждого пациента. Облучение гемиторакса производится с боковых противлежащих полей и включает все ипсилатеральное легкое вниз до синуса, включая все соседние позвонки. Используемая доза составляет 15 Гр у пациентов младше 14 лет и 19.5 Гр у более старших пациентов с дневной фракцией 1.5 Гр. Планирование лечения должно быть основано на КТ, чтобы избежать слишком высокой дозы на легкое. Обычно за облучением гемиторакса следует бустерное облучение местоположения первичной опухоли. Параллельное применение актиномицина D или адриамина при облучении гемиторакса запрещено из-за риска пневмонита. Кроме того, ввиду риска пневмонита в ранее облученной области (recall pneumonitis), актиномицин D не должен вводиться также и после облучения гемиторакса. Таким образом, время проведения облучения гемиторакса является критически важным, и его нужно обсуждать с Исследовательским центром CWS в каждом конкретном случае.

Диафрагма

Часть диафрагмы, пораженная опухолью, должна быть полностью удалена и замещена синтетическим материалом или мышцей. При опухолях стадии T2 есть лишь небольшой шанс на первичную резекцию R0. В исключительных случаях удаление R0 может достигаться при инвазии легкого; при этом возможна комбинированная резекция легочной ткани (например, лобэктомия) и диафрагмы.

Средостение

Первичная резекция R0 возможна редко, и ее следует избегать.

Легкие

Полная резекция требует лобэктомии из-за оттока лимфы через поверхность легкого к его корню. В случае опухолей, выходящих за рамки доли легкого, может быть необходима билобэктомия или пневмонэктомия. Проводится также адекватная лимфаденэктомия. Могут возникнуть функциональные кардиологические проблемы – не только из-за повреждения окрестностей сердца в ходе операции, но и из-за потенциально кардиотоксических эффектов адъювантной химиотерапии. Пневмонэктомия, особенно у маленьких детей, может привести к атрофии грудной клетки и сколиозу (уже выросшие дети сталкиваются с этой проблемой не так часто). Резекция опухолей стадии T2,

инфильтрирующих грудную стенку, перикард или диафрагму, сильно зависит от конкретной ситуации. Комбинированная частичная резекция этих структур может привести даже к достижению резекции R0 или R1. Время проведения операции и лучевой терапии необходимо рано определить. При инфильтрации бифуркации резекция R0 обычно невозможна.

Пищевод

В редких случаях можно пожертвовать пищеводом для достижения резекции R0 или R1, и это потребует реконструктивной операции на пищеводе. В ситуации R1 необходимо облучение.

Туловище

Сюда относятся две локализации:

- Передняя брюшная стенка,
- Поясничная область между грудной клеткой и ягодичной областью.

Если не затрагивается брюшина, то хороший шанс на первичную резекцию R0 есть даже при обширной резекции всех слоев брюшной стенки. Косметически и функционально достаточная реконструкция всех слоев возможна посредством современной реконструктивной хирургии. Паравертебральная локализация может осложнить ситуацию из-за близости опухоли к спинному мозгу и требует тесного сотрудничества со специалистами по спинальной хирургии.

Забрюшинные и внутрибрюшинные опухоли

Забрюшинные мягкотканые саркомы обычно локализуются в паравертебральной мускулатуре (поясничные мышцы, квадратная поясничная мышца). Приблизительно в 1/3 случаев они распространяются до межпозвоночных отверстий. Размеры опухолевой массы часто не дают возможности точно определить орган, из которого исходит опухоль. Может быть трудно даже различить внутри- и забрюшинные опухоли. Выбор хирургического доступа (ретроперитонеального или трансперитонеального) для биопсии в дальнейшем также определяет доступ для удаления опухоли. Поэтому желательно, чтобы открытую биопсию и резекцию проводил один и тот же хирург. Следует избегать ненужной опухолевой контаминации перитонеальной полости.

Операция: Ввиду близкого соседства с жизненно важными структурами – воротами печени, головкой поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишкой, брыжеечными сосудами – шансы на первичную резекцию R0 весьма ограничены, но она может стать возможной после предоперационной химио- или лучевой терапии. Вид местного лечения следует обсудить во время первой повторной оценки состояния опухоли. Если затронута паравертебральная область, необходимо тесное сотрудничество между абдоминальным и спинальным хирургами.

Лучевая терапия: Интраперитонеальные мягкотканые опухоли тонкого и толстого кишечника должны удаляться хирургически. Ввиду локализации их можно облучать лишь в редких случаях. Использование высоких доз облучения для абдоминальных структур чаще всего невозможно. Если проводится лучевая терапия брюшной полости, следует учитывать предельно переносимые дозы для почек и печени (см. раздел 19.4.3). У растущих пациентов необходимо избегать формирования градиента дозы облучения в пределах тел позвонков из-за риска сколиоза. Тела и ножки позвонков должны быть включены в поля облучения до дозы 30 Гр или, если распространенность опухоли позволяет, исключены из полей облучения. Облучение всей брюшной полости производится только в случае злокачественного асцита или существенного излития (spillage) опухоли в ходе операции.

Опухоли забрюшинного пространства должны облучаться согласно общим рекомендациям по лучевой терапии с КТ-планированием лечения. Следует помнить о

максимально допустимых дозах для органов в этой области (почек, кишечника, спинного мозга). Настоятельно рекомендуется использование гистограмм “доза-объем”. Чтобы избежать сколиоза у растущих пациентов, тела позвонков должны либо симметрично облучаться, либо экранироваться. Тонкий кишечник/илеоцекальный переход может быть сдвинут в направлении от таза путем облучения пациента в положении лежа на животе и использования “доски для живота” (belly board). В некоторых случаях можно избежать облучения кишечника благодаря специальным хирургическим методикам с использованием спейсера. Опухоли с неинфильтративным распространением в сформировавшуюся тазовую полость часто содержат большую внутритазовую массу, которая резко сокращается в ходе химиотерапии. Облучение всего объема опухоли, существовавшей до лечения, приведет к включению больших объемов здоровых тканей (кишечника и мочевого пузыря) в поле облучения. *В таких случаях объем мишени в области неинфильтрирующей опухоли включает только остаточную опухолевую массу после химиотерапии в начале лучевой терапии + 10 мм для CTV плюс дополнительно 5-10 мм для принятого в данном учреждении краевого отступа PTV.* Для всех остальных частей опухоли (инфильтрированные мышцы или кости) следует использовать обычные страховочные отступы в соответствии с исходной распространенностью опухоли.

Объем опухоли и методика

У пациентов с большой внутрибрюшной опухолью или интраперитонеальной абдоминальной диссеминацией производится облучение всей брюшной полости. Объем мишени включает с краниальной стороны диафрагму, а с каудальной – запирательные отверстия. С латеральной стороны поля облучения включают боковые области (lateral extension) брюшины. Правая доля печени блокируется с самого начала; почки включены в поле облучения и экранируются после достижения предельно допустимой дозы. Местоположение почек должно быть определено посредством в/в контрастирования или КТ.

Фракционирование: Лучевая терапия всей брюшной полости производится с использованием дневных фракций 1.5 Гр.

Доза облучения в зависимости от возраста:

Дети до 3 лет:	18 Гр
Дети 4-14 лет:	24 Гр
Дети > 14 лет:	28.5 Гр

21. СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ЭКСТРЕННЫЕ СИТУАЦИИ

Лечение пациентов с опухолями мягких тканей требует мультидисциплинарного подхода и высокой медицинской квалификации. Поэтому лечение согласно данному протоколу должно проводиться только в учреждениях, где есть опыт применения интенсивной химиотерапии (включая доступность отделений интенсивной терапии и диализа), а также сопроводительной терапии (например, заместительных переливаний тромбоцитов, ЦМВ-отрицательных и облученных компонентов крови). В данной главе приведены только общие рекомендации. Тошнота и рвота, мукозит и гематологическая токсичность – ожидаемые побочные эффекты используемых сочетаний препаратов, и вполне вероятны эпизоды нейтропенических инфекций. Лечебные меры при нейтропенической лихорадке, противорвотная терапия и переливания компонентов крови должны производиться согласно международным стандартам. По поводу дальнейшей информации см. домашнюю страницу GPOH (www.gpoh.de).

21.1. ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ СИМПТОМЫ

Нейтропения

Первичная профилактика с использованием гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ или ГМ-КСФ) обычно не требуется при режимах химиотерапии, указанных в данном протоколе. Применение Г-КСФ в качестве сопроводительной терапии может позволить сократить интервалы между курсами химиотерапии без влияния на прогноз или клинический результат. Можно рассмотреть возможность использования гемопоэтических факторов роста в случаях продолжительной нейтропении, которая приводит к дополнительной задержке терапии в одну или несколько недель, прежде чем будут удовлетворены гематологические критерии начала курса, если предыдущий курс плохо переносился или если терапия была осложнена лихорадкой, сепсисом или тяжелыми инфекциями. Пациент может получать Г-КСФ (5 мкг/кг п/к) или ГМ-КСФ (250 мкг/м² п/к). Продолжительность введения препарата определяется показаниями.

Мукозит

Для идентификации грибов и бактерий рекомендуется анализ мазков со слизистых оболочек и выделение вирусов, находящихся в смывах из зева. В случае мукозита:

- Не использовать гексетидин на открытых ранках (ингибирует рост фибробластов).
- Не полоскать рот лейковорином. Смазывать очаги поражения вяжущими средствами.
- Можно полоскать рот смесью суспензии антацида / 2% ксилокаина / 5% раствора пантенола в соотношении 1:1:1.
- При тяжелом кандидозе полости рта, который не проходит при интенсивном местном лечении суспензией амфотерицина В перорально 6 р/день, использовать следующие препараты: флюконазол 4-6 мг/кг/сут (разовая доза) или амфотерицин В 0.1–0.5 мг/кг/сут в/в (4-часовая инфузия) в течение 5–7 дней.
- Вориконазол: дозировка для детей 2–12 лет 7 мг/кг в/в 2 р/день или 200 мг перорально 2 р/день. Осторожно: взаимодействие с другими препаратами (например, винкристином)!
- При доказанных инфекциях, вызванных вирусом простого герпеса: ацикловир 3 x 250 мг/м² в/в или 5 x 500 мг/м²/сут перорально (необходима корректировка дозы в зависимости от клиренса креатинина!)
- В случае тяжелого воспаления или некроза десен – лечение системными антибиотиками, эффективными против анаэробных патогенов (например, метронидазолом).

Запор

При еженедельном введении винкристина и после него следует выписывать больному слабительные для профилактики запоров.

Нейтропеническая лихорадка

Определение: Температура (оральная/ректальная) > 38.5°C или 4 эпизода > 38.0°C в течение 24 часов и более 4 ч между каждым эпизодом при уровне нейтрофилов < 500/мкл.

Диагностические процедуры (в соответствии с клиническими проявлениями):

- Посевы крови (каждый просвет катетера, также периферический), посев кала (в т.ч. на клостридиальный токсин), посев мочи,
- Мазки из зева, с кожи, очагов поражения слизистых оболочек и из заднего прохода,
- Выделение вирусов из очагов поражения, кала и мочи,
- Рентгенография грудной клетки, УЗИ брюшной полости,
- Обнаружение кандиды и/или антигена и ДНК аспергилла в крови.

Кроме этих интенсивных диагностических процедур рекомендуется немедленное использование антибиотиков широкого спектра действия, которые адаптированы к стандартам лечения нейтропенической лихорадки, принятым в данном учреждении. Это

может быть следующая терапия: сначала цефтриаксон или цефтазидим плюс аминогликозид, затем

- При сохранении лихорадки через 48 ч добавить тейкопланин,
- При сохранении лихорадки еще через 48 ч изменить режим терапии (например, заменить цефалоспорин на меропенем),
- При сохранении лихорадки еще через 48 ч и в случае более длительной терапии (> 5 дней) добавить в/в противогрибковый препарат (например, амфотерицин, вориконазол, каспофунгин).

21.2. ИНФЕКЦИИ

Ответственность за профилактику инфекций несет лечащий врач. Нижеследующие замечания могут служить только общими рекомендациями. Важнейшие меры профилактики инфекций – общегигиенические процедуры, такие как мытье рук и дезинфекция до и после контакта с пациентом, а также подробное информирование пациента и его/ее родителей о высоком риске инфекций в ходе терапии ввиду нейтропении.

Профилактика инфицирования *Pneumocystis carinii*

Профилактика инфекций, вызываемых *Pneumocystis carinii*, является обязательной и должна проводиться согласно принятым в конкретном учреждении стандартам для всех пациентов, кроме входящих в группу низкого риска. Обычно в ходе химиотерапии применяется триметоприм/сульфаметоксазол; его прием продолжается, пока не пройдет 3 месяца после окончания лечения (дозировка триметоприма: 5 мг/кг/день в 2 приема перорально, 3 дня подряд в течение недели).

Пневмоцистная пневмония

При возникновении пневмоцистной пневмонии необходимо в/в введение триметоприма 20 мг/сульфаметоксазола 100 мг/кг/день, в 4 приема.

Профилактика и лечение ветряной оспы

Родители и пациенты должны быть проинформированы о необходимости избегать контактов с лицами, больными ветряной оспой или опоясывающим лишаем. Пациенты с манифестной формой ветряной оспы или опоясывающего лишая должны получать лечение ацикловиром 3 x 250 мг/м² в/в или 5 x 500 мг/м²/сут перорально (необходимо адаптировать дозу в зависимости от клиренса креатинина!).

Тяжелая системная ЦМВ-инфекция (ЦМВ-пневмонит)

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

Системная (инвазивная) грибковая инфекция

В случае обоснованных подозрений или явных указаний на системную грибковую инфекцию:

- Амфотерицин В: первоначально 0.1–0.25 мг/кг/день, затем повысить до максимума 1–1.5 мг/кг/день в/в (4-часовая инфузия). С осторожностью: гипокалиемия, гипонатриемия; избегать контактов с NaCl.
- Липосомальный амфотерицин В: 3–(6) мг/кг/день в/в (4-часовая инфузия).
- Вориконазол: дозировка для детей 2–12 лет 7 мг/кг в/в 2 р/день или 200 мг перорально 2 р/день.

21.3. ЭКСТРЕННЫЕ СИТУАЦИИ

21.3.1. Острый синдром лизиса клеток

Острый синдром лизиса клеток (синдром лизиса опухоли, СЛО) – комплексное метаболическое нарушение, сопровождающееся неадекватной почечной функцией. Когда опухолевые клетки погибают, высвобождаются метаболиты пуринов (ксантин, гипоксантин), мочевая кислота, калий и фосфаты. Эти метаболиты выводятся только почками. Если их количество превышает растворимость, то ксантин, гипоксантин и мочевая кислота могут кристаллизироваться в почечных и собирательных канальцах. Фосфат может осаждаться совместно с кальцием в форме фосфата кальция в почечных канальцах и в тканях. Растворимость ксантина и мочевой кислоты выше в щелочной области, а растворимость фосфата кальция – в кислой области.

Это вызывает следующие метаболические нарушения:

- гиперурикемия,
- гиперкалиемия,
- гиперфосфатемия,
- впоследствии возможны вторичная почечная недостаточность и гипокальциемия.

Острый синдром лизиса клеток возникает в основном при больших и быстро растущих опухолях, поэтому при мягкотканых саркомах он является редким осложнением (исключение: диссеминированная альвеолярная рабдомиосаркома, рабдоидные опухоли). Он может возникнуть в первые дни лечения. До начала циторедуктивной терапии необходимо удостовериться в метаболической стабильности (мониторинг Na, K, Ca, фосфатов, газов крови, мочевины, мочевой кислоты, анализ мочи, баланс жидкости). Для предотвращения почечных проблем важно большое количество отделяемой мочи (100–250 мл/м²/ч); чтобы вызвать и поддерживать такое отделение мочи, используются достаточная гидратация и диуретики. Необходимо ощелачивание мочи и прием аллопуринола (или расбуриказы).

Схемы стабилизации при синдроме лизиса опухоли в исследованиях лейкозов:

- 1) Аллопуринол 10 мг/кг/день перорально в виде 2–3 разовых доз и ощелачивание мочи: добавление NaHCO₃ 40–80 ммоль/л к инфузионному раствору (или параллельная инфузия 100–200 ммоль/м²/день), контроль поступления NaHCO₃ по pH мочи (оптимально 7.0–7.5), удельного веса мочи ≤ 1010 г/дл. Или расбуриказа: 0.2 мг/кг/день в/в в течение 30 мин, как минимум 3–5 дней.
- 2) Гидратация: 3000–5000 мл/м²/день (5% глюкозы в 0.45% раствора NaCl).
- 3) Контроль баланса жидкости каждые 6 часов: соотношение количества выведенной и введенной жидкости минус неощутимые потери; в случае недостаточного вывода жидкости дать фуросемид. Может быть показан диализ или гемоперфузия.
- 4) Калий: избегать добавочного приема; при слабой гипокалиемии никакого вмешательства.
- 5) Лабораторный контроль: ОАК, Na, K, Cl, Ca, фосфаты, мочевая кислота, креатинин в зависимости от реальной метаболической ситуации.
- 6) Показания к гемодиализу или гемоперфузии:
 - Сывороточный калий > 7 ммоль/л или 6 ммоль/л с тенденцией к росту,
 - Сывороточный фосфат > 5 ммоль/л (10 мг/дл) с тенденцией к росту,
 - Экскреция мочи < 50 мл/м²/ч, несмотря на использование фуросемида и гидратации.

21.3.2. Экстравазация

Внутривенные инъекции или инфузии не должны проводиться рядом с крупными суставами из-за опасности их серьезного необратимого функционального поражения в

случае пара- или экстравазации. В случае пара- или экстравазации должны производиться следующие процедуры (по поводу дальнейшей информации см. www.kinderkrebsinfo.de):

- Прекратить инфузию/инъекцию. Иглу временно оставить.
- Надеть перчатки.
- Отсоединить инфузионную систему с цитостатиками от иглы.
- Попытаться произвести аспирацию препарата стерильным одноразовым шприцом из иглы (обычно неэффективно).
- В случае экстравазации винкристина, винбластина или винорельбина (алкалоиды барвинка) оставить иглу для введения антидота гиалуронидазы (1–6 мл 1500 МЕ/мл гиалуронидазы, растворенной в 10 мл 0.9% NaCl, вводится через иглу и подкожно в окружающие ткани). Убрать иглу в случае других препаратов.
- Конечность должна находиться в приподнятом положении в течение 24–48 ч. Пораженный участок оставляют открытым, без повязки; для лечения не используют стероиды. При экстравазации алкалоидов прикладывать умеренное тепло. В других случаях участок экстравазации должен оставаться в прохладе в течение 24 ч. При экстравазации антрациклинов, высокодозного цисплатина, карбоплатина, ифосфамида и циклофосфамида местное применение диметилсульфоксида может снизить тяжесть реакции (ДМСО 99%; например, 4 капли на 10 см² поверхности кожи, на участок кожи вдвое больший пораженного. Оставить высохнуть на воздухе. Повторять эту процедуру каждые 8 часов в течение 7 дней).
- Обеспечить тщательную диагностику (например, УЗИ) и наблюдение за пораженным участком; при необходимости, в случае возникновения некроза, быстро проинформировать хирурга.
- Задokumentировать этот случай в истории болезни и в информации для исследовательского центра, по возможности с фотографией.
- Не забудьте проинформировать пациента.

22. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ

22.2. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОПРЕДЕЛЕНИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

22.2.1. Нежелательное явление

Нежелательное явление (НЯ, АЕ) – любое нежелательное медицинское происшествие с пациентом, получающим лекарственное средство, не обязательно находящееся в причинно-следственной связи с этим лечением. Таким образом, НЯ может представлять собой любой не вызванный намеренно неблагоприятный признак (включая аномальный результат лабораторного исследования), заболевание или симптом, связанный во времени с использованием лекарственного средства, независимо от того, вызван ли он использованием этого средства. Следует оценить серьезность, интенсивность, причину НЯ и его связь с введением препаратов, используемых в данном протоколе.

Предусмотренные нежелательные явления

В целом все побочные эффекты применяемых препаратов, указанные в их информационных материалах, по определению являются предусмотренными нежелательными явлениями. Во время инфузии химиотерапевтических препаратов могут возникнуть *тошнота, рвота и аллергические реакции*; эти явления считаются предусмотренными. Предусмотрена также *гематологическая токсичность степени 3–4*, а лейкопения может привести к *инфекционным осложнениям*. Инфекции степени тяжести 4 тоже считаются предусмотренными нежелательными явлениями. Тромбоцитопения может

привести к *кровотечениям и гематурии*, а тяжелая анемия, вызванная терапией, может вызвать *проблемы с кровообращением*. В соответствии с местными рекомендациями пациент может получать переливания тромбоцитов или эритроцитарной массы. Может ожидаться *тяжелый мукозит*, а также *запоры, боли в животе и/или серьезный понос*.

Нежелательная реакция

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

Непредвиденная нежелательная реакция

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

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

22.2.2. Серьезное нежелательное явление (СНЯ) или серьезная нежелательная реакция (СНР)

Серьезным нежелательным явлением (СНЯ) или серьезной нежелательной реакцией (СНР) называют любое нежелательное медицинское происшествие или эффект при любой дозировке препарата, который:

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

Следующие СНЯ чаще всего возникают в ходе химиотерапии:

- Септический шок.
- Геморрагический цистит (степень тяжести 4).
- Тяжелая нефротоксичность.
- Веноокклюзивная болезнь (любая степень, см. раздел 24.9).
- Острая или отдаленная кардиотоксичность (фракция укорочения < 28%).
- Судорожные припадки.
- Центральная нейротоксичность с такими проявлениями, как сонливость > 30% времени, дезориентация, галлюцинации, эхолалия, повторяющиеся движения, кома.
- Второе злокачественное новообразование.
- Смерть из-за любого токсического воздействия (независимо от прогрессии опухоли).

ПНСР – подозреваемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция (см. вышеприведенные определения “непредвиденной” и “серьезной” нежелательной реакции”).

22.2.3. Серьезное нежелательное явление и реакция

Ответственный врач должен попытаться оценить **связь** любого нежелательного явления с применением лекарств.

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

24. ПРИЛОЖЕНИЯ

24.1. КЛАССИФИКАЦИЯ TNM

В классификации TNM различают стадии опухолей до начала лечения и после проведения хирургической операции²³⁰.

Таблица 57. TNM-классификация опухолей до начала лечения

Опухоль	
T0	Нет признаков опухоли.
T1	Опухоль ограничена органом или тканью, из которой исходит T1a: Опухоль ≤ 5 см в наибольшем измерении T1b: Опухоль > 5 см в наибольшем измерении
T2	Опухоль не ограничена органом или тканью, из которой исходит T2a: Опухоль ≤ 5 см в наибольшем измерении T2b: Опухоль > 5 см в наибольшем измерении
TX	Нет информации о размере и инвазивности опухоли
Лимфоузлы	
N0	Нет признаков вовлечения лимфоузлов
N1	Есть признаки вовлечения лимфоузлов
NX	Нет информации о вовлечении лимфоузлов
Метастазы	
M0	Нет признаков метастазов и вовлечения нерегионарных лимфоузлов

M1	Признаки отдаленных метастазов или вовлечения нерегионарных лимфоузлов
MX	Нет информации о метастазах

Таблица 58. Послеоперационная классификация TNM (pTNM)

pT	
pT0	При гистологическом исследовании препарата нет признаков опухоли
pT1	Опухоль ограничена органом или тканью, где она возникла. Полное удаление, края гистологически чистые
pT2	Опухоль с инвазией за пределы органа или ткани, где она возникла Полное удаление, края гистологически чистые
pT3	Опухоль с инвазией или без инвазии за пределы органа или ткани, где она возникла Удаление неполное: pT3a: Признаки микроскопической остаточной опухоли pT3b: Признаки макроскопической остаточной опухоли pT3c: Злокачественный выпот поблизости, независимо от размера
pTX	Статус опухоли оценить невозможно.
pN	
pN0	Нет признаков опухоли при гистологическом исследовании регионарных лимфоузлов
pN1	Признаки инвазии в регионарные лимфоузлы pN1a: Признаки инвазии в регионарные лимфоузлы. Вовлеченные узлы считаются полностью удаленными. pN1b: Признаки инвазии в регионарные лимфоузлы. Вовлеченные узлы считаются не полностью удаленными.
pNX	N-статус невозможно оценить из-за отсутствия патоморфологического исследования или из-за неадекватной информации о его результатах
pM	
pM0	Нет признаков метастазов при гистологическом исследовании
pM1	Есть признаки метастазов при гистологическом исследовании
pMX	M-статус невозможно оценить из-за отсутствия патоморфологического исследования или из-за неадекватной информации о его результатах

24.2. КЛАССИФИКАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ГРУПП IRS

Группа IRS I: Локализованная опухоль, полная резекция (края без признаков опухоли)

Регионарные лимфоузлы не вовлечены – требуется биопсия или иссечение лимфоузлов, кроме опухолей головы и шеи.

Ia Опухоль ограничена мышцей или органом, где она возникла.

Ib Вовлечение смежных областей: инфильтрация за пределы мышцы или органа, где возникла опухоль (например, через лицевые плоскости).

Внимание: Сюда входит как макроскопический осмотр, так и микроскопическое подтверждение полной резекции. Во всех лимфоузлах, которые случайно окажутся в препарате, должны отсутствовать признаки поражения. Если наблюдается микроскопическое поражение узлов, пациент включается в группу IIb или IIc (см. ниже).

Группа IRS II: Макроскопически удаленная опухоль с признаками микроскопической остаточной опухоли

IIa Макроскопически удаленная опухоль с микроскопической остаточной опухолью. Хирург считает, что он удалил опухоль в целом, но патоморфолог находит опухолевые клетки в краях резекции и при этом невозможно дополнительно провести резекцию для достижения чистых краев. Нет признаков макроскопической остаточной опухоли. Нет

признаков вовлечения регионарных лимфоузлов. Повторное исследование и удаление пораженной области после начала лучевой терапии и/или химиотерапии не влияют на отнесение пациента к определенной группе.

IIb Макроскопически удаленная опухоль с микроскопической остаточной опухолью и полностью удаленными (без микроскопических остаточных фрагментов) вовлеченными лимфоузлами.

Внимание: Полная резекция с микроскопическим подтверждением отсутствия резидуальной болезни отличает эту группу от групп IIa и IIc. Кроме того, в отличие от группы IIa, регионарные лимфоузлы вовлечены (однако полностью удалены), но при этом самый дистальный узел гистологически отрицателен.

IIc Макроскопически удаленная опухоль с микроскопической остаточной опухолью и макроскопически удаленными вовлеченными лимфоузлами, однако с признаками микроскопического резидуального и/или гистологического вовлечения наиболее дистального (по отношению к первичному очагу) лимфоузла среди удаленных.

Группа IRS III: Неполная резекция с макроскопической остаточной опухолью

IIIa После проведения только биопсии.

IIIb После макроскопической или обширной резекции первичной опухоли (> 50%).

Группа IRS IV: Отдаленные метастазы в начале заболевания

Наличие метастазов, например, в легких, печени, костях, костном мозге, головном мозге, отдаленных мышцах и/или отдаленных лимфоузлах. Показаниями к включению пациента в группу IV являются также положительный результат цитологического исследования ликвора, плевральной или абдоминальной жидкости или опухолевые имплантаты на плевральных или перитонеальных поверхностях.

24.3. ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

В некоторых случаях мягкотканых опухолей трудно определить участок, где опухоль изначально возникла. Правильное определение этого участка важно для выбора стратегии лечения, особенно при рабдомиосаркоме. Нижеследующие определения даны для того, чтобы облегчить врачу задачу классификацию локализаций. Мы благодарны IRSG за разрешение использовать и модифицировать их документ по определению локализаций.

Орбита (ORB)

Веко

Эта локализация иногда ошибочно обозначается как “глаз”. Хотя иногда могут встречаться опухоли, возникающие из конъюнктивы глаза, само по себе глазное яблоко не является первичной локализацией. Вовлечение века встречается гораздо реже, чем самой орбиты.

Орбита

Это относится к костной полости, которая содержит глазное яблоко, нерв, сосуды и внеглазные мышцы. РМС этой локализации редко демонстрирует инвазию костных стенок и распространение в соседние пазухи. Поэтому орбитальная опухоль, явно находящаяся близко к основанию черепа и мозговым оболочкам, с учетом ее естественной истории не считается опухолью параменингеальной локализации, если только нет инвазии в кости основания черепа или данных об интракраниальном распространении.

Параменингеальная (HN-PM)

Среднее ухо

Это относится к первичным опухолям, возникающим медиальнее барабанной перепонки. Эта опухоль часто успевает сильно вырасти к моменту обнаружения. Так как она обычно распространяется на латеральные структуры, она может проявляться в виде опухолевой массы перед или под ухом, наводя на мысль об околоушном происхождении. Она может также распространяться через барабанную перепонку, и тогда создается впечатление, что она возникла в ушном канале. Если есть сомнения по поводу участка возникновения опухоли, следует отнести ее к возникшим в “среднем ухе”, так как это подразумевает более агрессивную терапию, необходимую при параменингеальной локализации.

Носовая полость и придаточные пазухи носа

Три пары придаточных пазух носа – верхнечелюстные (гайморовы), решетчатые и клиновидные. Они окружают носовую полость, и первичная опухоль, возникшая в одной из них, часто распространяется и в другую пазуху. Может быть сложно определить точный участок возникновения опухоли, но это представляет только академический интерес, потому что стратегия лечения остается той же самой. Определение участка возникновения опухоли, однако, повлияет на планирование полей облучения при ЛТ. Для опухолей, возникающих в верхнечелюстной или решетчатой пазухе, возможна инвазия в орбиты. Это гораздо вероятнее, чем инвазия первичной опухоли орбиты в одну из пазух. Если неясно, отнести ли опухоль к орбите или к придаточной пазухе носа, в качестве локализации следует выбрать придаточную пазуху, так как эта первичная локализация более вероятна и требует более агрессивной терапии. Первичная опухоль, возникающая в клиновидной пазухе (редкий случай), может распространяться вниз с вовлечением носоглотки.

Носоглотка

Это относится к верхней части глотки, которая спереди ограничена задней поверхностью носовой перегородки, сверху клиновидной пазухой, снизу уровнем мягкого нёба, а с боков и сзади – стенками глотки.

Подвисочная ямка/крылонебная и парафарингеальная область

Это относится к тканям, ограниченным с латеральной стороны глубокой долей околоушной железы, а с медиальной стороны – глоткой. Большие опухоли в этой области могут распространяться через околоушную железу и проявляться в виде массы на боковой поверхности лица, иногда даже распространяясь на щеку. Если есть сомнения по поводу первичной локализации, следует отнести ее к параменингеальным, так как это требует более агрессивной терапии. Верхней границей объема этих тканей является основание черепа непосредственно под височной долей, отсюда и термин “подвисочная”. Различие между этой областью и “парафарингеальной” областью носит чисто академический характер.

Орбитальные опухоли с аррозией кости

Опухоли, возникающие в орбите, но с интракраниальным распространением или эрозией/инфильтрацией кости, включают в группу параменингеальных опухолей. Аррозия, с несомненностью вызванная давлением, не является основанием для отнесения локализации к параменингеальным.

Кроме того, к параменингеальным относят следующие опухоли:

- Опухоли, в которые вовлечены сосуды или нервы, непосредственно связанные с интракраниальным пространством (внутренняя сонная артерия, позвоночная артерия, зрительный нерв, тройничный нерв, лицевой нерв и т.п.).
- Все интракраниальные и интраспинальные опухоли (однако опухоли, возникающие из параспинальных мышц, с интраспинальным распространением должны считаться параспинальными; см. определение “Других локализаций”).
- Все опухоли с парезом черепно-мозговых нервов (кроме околоушных опухолей с параличом лицевого нерва).
- Опухоли у пациентов с положительным результатом исследования ЦСЖ на опухолевые клетки.

Голова и шея (HN-non PM)

Волосистая часть головы

Сюда относятся первичные опухоли, которые возникают в толще кожи или непосредственно под кожей во всех областях лица и шеи, кроме особо упомянутых ниже. Обычно это означает волосистую часть головы, наружное ухо, нос и лоб, но не веки и щеки.

Околоушная область

Околоушная железа находится непосредственно перед и под ухом; она может окружать обе стороны задней части восходящей ветви нижней челюсти. Как указано выше, для больших первичных опухолей в подвисочной ямке возможна эрозия через околоушную железу. Если речь идет об истинной опухоли околоушной области, то при адекватном визуализирующем исследовании не должна обнаруживаться опухолевая масса в подвисочной ямке.

Ротовая полость

Сюда входят дно полости рта, слизистая оболочка щек, верхние и нижние десны, твердое нёбо, тело языка (часть языка спереди от желобовидных сосочков). Первичная опухоль, возникающая в слизистой оболочке щеки, может быть неотличима от опухоли, возникающей в щеке, но различие здесь носит академический характер. Сюда же включаются опухоли, возникающие внутри или возле губ.

Гортань

Сюда относятся первичные опухоли, возникающие в тканях выше, ниже или возле голосовой щели. Опухоли черпалонадгортанных складок трудно отличить от опухолей гортаноглотки, но различие здесь носит академический характер.

Ротоглотка

Сюда входят опухоли, исходящие из передних тонзиллярных дужек, мягкого нёба, корня языка, миндаликовой пазухи и стенок ротоглотки. Опухоли, возникающие в парафарингеальной области, могут проявляться неровностями на стенке ротоглотки. В таком случае первичная опухоль должна считаться параменингеальной. Если слизистая оболочка ротоглотки фактически содержит видную глазу опухоль, а не просто выбухает из-за опухоли, то первичной локализацией считается ротоглотка. Первичные опухоли, возникающие в основании языка, мягком нёбе или области миндалин, могут распространяться в ротовую полость. Предпочтительно отнесение их к “ротоглотке”.

Щека

Это относится к мягким тканям лица, окружающим ротовую полость. Если опухоль возникает в околоушной области, возможна ее инвазия в щеку. Как отмечалось выше, различие между этой локализацией и слизистой оболочкой щеки чисто академическое.

Гортаноглотка

Это относится к грушевидному карману в гортанной части глотки. Такую локализацию может быть трудно отличить от гортани, но различие носит чисто академический характер.

Щитовидная и паращитовидные железы

Первичные опухоли этих двух локализаций исключительно редки, если вообще существуют. Вероятнее, что первичная опухоль возникает в какой-либо близлежащей структуре – например, в шее или (редко) в трахее.

Шея

В эту локализацию входят мягкие ткани боковой поверхности шеи между сосцевидным отростком и ключицей. Она не включает в себя срединные структуры, такие как упомянутые выше гортаноглотка и гортань. К сожалению, эта локализация пересекается с “параспинальной” локализацией в группе “туловище”. Первичные опухоли, возникающие в шее, могут вести себя (и часто действительно ведут себя) как параспинальные

первичные опухоли с непосредственной инвазией в экстрадуральное позвоночное пространство, особенно если они находятся сзади.

Мочеполовая, мочевой пузырь / простата (UG-BP)

Мочевой пузырь

Наши критерии для идентификации мочевого пузыря в качестве первичной локализации включали в себя появление опухоли внутри полости мочевого пузыря; биопсия при этом может быть произведена посредством цистоскопии или в некоторых случаях лапаротомии. Опухоли, которые просто смещают или деформируют мочевой пузырь, не считались его первичными опухолями. Такие опухоли обычно считаются первичными тазовыми опухолями, если не уточнено другое.

Простата

Важно отличать настоящие опухоли простаты от тазовых опухолей.

Мочевой пузырь/простата

Приблизительно у 20% мужчин с опухолями мочевого пузыря или простаты точная локализация не может быть определена даже при посмертном вскрытии. Гистологические признаки сходны. Правильное определение локализации иногда невозможно, хотя все же желательно иметь данные о “наиболее вероятном” участке возникновения опухоли, и следует стремиться к их получению.

Мочеполовая, не мочевой пузырь / простата (UG-non BP)

Паратестикулярная

Опухоли возникают из мезенхимальных элементов семенного канатика, придатка и оболочек яичка, образуя безболезненную опухолевую массу в мошонке.

Яичко

Это обозначение локализации неверно, так как опухоли возникают из паратестикулярных структур, после чего возможна их инвазия в яичко.

Матка

Опухоль этой первичной локализации может быть трудно отличить от опухоли с первичной локализацией во влагалище, потому что опухоль, возникающая в матке (теле или шейке), может заполнять влагалище. После достижения терапевтического ответа различие обычно становится ясным. В целом есть большое различие между возрастными диапазонами, в которых встречаются опухоли этих групп: опухоли влагалища возникают в младенчестве или раннем детстве, а первичные опухоли матки – у подростков или молодых взрослых.

Влагалище

У пациентки с первичной опухолью влагалища должны быть признаки видимой опухоли на поверхности влагалища; при этом возможна биопсия через влагалище. Смещение или деформация влагалища не являются достаточными критериями.

Вульва

Первичные опухоли этой локализации возникают в больших или малых половых губах.

Конечности (EXT)

Кисть руки

Область от кончиков пальцев до запястья.

Предплечье

Область от запястья до локтевого сустава.

Рука

Область от локтевого до плечевого сустава. Опухоли, возникающие под мышкой, считаются также опухолями конечностей.

Плечо

Задняя сторона плеча, то есть лопаточная область, относится к конечностям.

Ступня

Область от пальцев ноги до лодыжки.

Голень

Область от лодыжки до колена.

Бедро

Область от колена до тазобедренного сустава.

Ягодицы

Это тоже опухоли конечностей.

Другие локализации (ОТН)

Этот термин объединяет группы опухолей, возникающих в участках организма, не упомянутых выше. Прогноз при них сходный и обычно неудовлетворительный. Определены следующие конкретные локализации:

Грудная клетка

Опухоли, возникающие в следующих областях:

- Грудная стенка: Сюда включены опухоли, возникающие в грудных мышцах и париетальной плевре.
- Средостение: Иногда первичная рабдомиосаркома может возникнуть в трахее, сердце или близлежащих областях.
- Легкое: Сюда включены опухоли, возникающие из легочной паренхимы, бронхов или висцеральной плевры.
- Молочная железа
- Диафрагма.

Брюшная полость

- Брюшная стенка (включая поясничную или пояснично-крестцовую стенку): Это относится к передней брюшной стенке от задних краев реберных дуг сверху до паховых связок и лонного сочленения снизу; область распространяется латерально между краев реберной дуги и задним гребнем подвздошной кости к параспинальной области.
- Печень: Истинная рабдомиосаркома печени встречается реже, чем опухоли желчных протоков.
- Желчный проток: Эта специфическая локализация может быть распознана в ходе операции. Возможны также определения “холедох” или “желчевыводящие пути”. По-видимому, нет способа отличить локализацию во внутripеченочном желчном протоке от первичной опухоли печени, кроме как исследованием хирургически удаленного препарата.
- Поджелудочная железа.
- Кишечник.
- Брюшная полость: Термин “брюшная” относится к опухолям, возникающим во внутрпбрюшной полости, когда невозможно определить конкретный орган, из которого опухоль исходит, – такой как печень, желчный проток, поджелудочная железа или кишечник.
- Забрюшинное пространство: Термин “забрюшинная” относится к абдоминальным опухолям, расположенным сзади, когда более конкретную локализацию указать нельзя. Забрюшинные опухоли находятся в задней части брюшной полости и/или таза. Упоминание “поясничной мышцы” в качестве локализации не очень конкретно, так как эта мышца проходит через заднюю нижнюю часть живота, таз и достигает ноги.

Параспинальная

Опухоли, которые описываются как находящиеся по соседству с позвоночным столбом, возникающие из параспинальных мышц. Этот термин предпочтительнее, чем “брюшная

стенка”, “туловище” или “шея”. У таких опухолей часто наблюдается интраспинальный компонент, наличие которого должно быть отмечено.

Таз

Трудно определить участок возникновения опухоли, если присутствует большая опухоль в брюшной полости. Термин “тазовая” используется для опухолей, в которые вовлечена нижняя часть живота, если не определена более конкретная локализация.

Перианальная

Эти опухоли обычно называют “периректальными” или “перианальными”. Их трудно отличить от опухолей промежности и вульвы, при этом последнее различие играет важную роль.

Промежность

Сюда входит область между анальным отверстием и мошонкой у мужчин и половыми губами у женщин. Она распространяется вперед до основания мошонки у мужчин и до входа во влагалище у женщин. Эту локализацию нужно отличать от лабиальной и переанальной.

24.4. РЕГИОНАРНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

Вовлечение регионарных лимфатических узлов обозначается в системе TNM как N1. Регионарные лимфоузлы определяются как узлы, относящиеся к расположению первичной опухоли, например:

Голова и шея:

Ипсилатеральные шейные и надключичные лимфоузлы; при центральном расположении опухоли может быть двусторонняя аденопатия.

Орбита:

Ипсилатеральные яремные, предушные (преаурикулярные), шейные лимфоузлы.

Внутригрудные:

Внутренние грудные, медиастинальные лимфоузлы.

Грудная стенка:

Подмышечные, внутренние грудные, подключичные лимфоузлы.

Внутрибрюшные и тазовые:

Поддиафрагмальные, внутрибрюшные и подвздошные лимфоузлы, в соответствии с местом возникновения опухоли.

Брюшная стенка:

Паховые и бедренные лимфоузлы.

Мочеполовая:

Мочевой пузырь/простата – подвздошные лимфоузлы (наружные, внутренние и общие цепочки; обратите внимание, что парааортальные узлы являются узлами “второго уровня”).

Шейка и тело матки – подвздошные лимфоузлы (наружные, внутренние, общие цепочки)

Паратестикулярные – наружные подвздошные и парааортальные (забрюшинные) лимфоузлы возле почечной артерии или ниже (паховые при заинтересованности мошонки).

Влагалище – подвздошные лимфоузлы (наружные, внутренние и общие цепочки; обратите внимание, что парааортальные узлы являются узлами “второго уровня”).

Вульва – паховые лимфоузлы.

Промежность:

Паховые и подвздошные лимфоузлы (могут быть с обеих сторон).

Конечности:

Верхние конечности – подмышечные лимфоузлы (эпитрохлеарные вовлечены редко).

Нижние конечности – паховые лимфоузлы (подколенные вовлечены редко).

Данные о вовлечении лимфоузлов помимо вышеперечисленных регионарных узлов должны интерпретироваться как указание на отдаленные метастазы, и пациент должен получать лечение по протоколу для больных с метастатической опухолью при постановке диагноза (см. главу 1).

Примеры: *Опухоль промежности* и лимфоузлы выше таза, *опухоль бедра* и подвздошные или парааортальные узлы, *внутригрудная опухоль* и поддиафрагмальные узлы, *односторонняя опухоль* с контралатеральными вовлеченными лимфоузлами (кроме области головы и шеи).

24.5. ИММУНОГИСТОХИМИЯ ПРИ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМАХ

МАРКЕРЫ	Полезны в диагностике при следующих опухолях
CD34	Ангиосаркома, саркома Капоши
Flt-1	Саркома Юинга, ангиосаркома
CD99	Саркома Юинга, синовиальная саркома, лимфома
Гладкомыш. актин	Опухоли гладких мышц, миофибробластические опухоли
Общий мыш. актин	Опухоли гладких и скелетных мышц, миофибробластические опухоли
HHF35	Опухоли гладких и скелетных мышц и некоторые другие
Саркомерин	Опухоли скелетных мышц и РМС
Десмин	Опухоли гладких и скелетных мышц и некоторые другие
Кальпонин	Гладкие мышцы, миофибробласты, миоэпителиальные, синовиальная саркома (часто)
MyoD1	Рабдомиосаркома
Myf 4	Рабдомиосаркома
Синаптофизин	Нейробластома, параганглиома, нейроэндокринная карцинома
Хромогранин	Параганглиома, нейроэндокринная карцинома
Белок NF	Нейробластома, параганглиома, карцинома из клеток Меркеля
Белок S100	Меланоцитарные, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов, хондронидные, лангергансово-клеточные опухоли
CD56 (NCAM)	Нейроэндокринная карцинома, РМС, многие другие саркомы
CD57	Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов, синовиальная и лейомиосаркома, относит. неспецифичный маркер
HMB45	Меланома, светлоклеточная саркома, ангиомиолипома
Тирозиназа	Невусы, меланома
Melan A	Невусы, меланома, ангиомиолипома
CD63	Меланома, альвеолярная мягкотканная саркома
Лизоцим	Гистиоциты, миеломоноцитарные клетки
AAT	Гистиоциты, многие опухоли любого происхождения
AACT	Гистиоциты, многие опухоли любого происхождения
CD68	Гистиоциты, меланома, параганглиома, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов, гранулярно-клеточная опухоль
Кератины	Синовиальная и эпителиоидная саркомы, карциномы, хордома, метастатическая меланома
EMA	Синовиальная и эпителиоидная саркомы, периневральные и эпителиальные опухоли в целом
HBME-1	Синовиальная саркома, хордома, хондросаркома
Белок WT	Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль, мезотелиома, серозная карцинома яичника и другие опухоли
ALK	Анапластическая лимфома, воспалительные миофибробластические опухоли
CD10	Эндометриальная стромальная саркома
CD117 (C-Kit)	Гастроинтестинальные стромальные опухоли, тучноклеточные новообразования, саркома Юинга, нейробластома, семинома/дисгерминома, светлоклеточная саркома, аденоидная кистозная карцинома и некоторые другие карциномы
GFAP	Глиальные опухоли, шванномы, миоэпителиальные опухоли

24.6. ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ТРАНСЛОКАЦИИ ПРИ МЯГКОТКАННЫХ САРКОМАХ

Таблица 59. Опухолеспецифические транслокации при мягкотканых саркомах

Тип опухоли	Транслокация	Химерные гены
Альвеолярная мягкотканная саркома (ASPS)	t(X;17)(p11;q25)	asps-tfe3
Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (AFH)	t(12;22)(q13;q12)	fus-atf1
	t(12;16)(q13;p11)	fus-atf1
Саркома Юинга / пПНЭО	t(11;22)(q24;q12)	ews-flil
	t(21;22)(q22;q12)	ews-erg
	t(7;22)(p22;q12)	ews-etv1
	t(17;22)(q12;q12)	ews-elaf
	t(2;22)(q33;q12)	fus-erg / ews-fev
	inv (22)	ews-zsg
Светлоклеточная саркома (CCS)	t(12;22)(p13;q12)	ews-atf1
Врожденная (инфантильная) фибросаркома (cFS)	t(12;15)(p13;q25-26)	etv6-ntrk3
Выбухающая дерматофибросаркома (DFSP)	t(17;22)(q22;q13)	colla1-pdgfb
Десмопластическая мелко-круглоклеточная опухоль (DSRCT)	t(11;22)(p13;q12)	ews-wt1
Эндометриальная стромальная саркома (ESS)	t(7;17)(p15;q21)	jazf1-jjaz1
Фибромиксоидная саркома низкой степени злокачественности (LGFMS)	t(7;16)(q32-34;p11)	fus-creb3l1
		fus-creb3l2
Злокачественная рабдоидная опухоль (MRT)	t(1;22)(p36;q11.2)	hSNF5/INI1
Внекостная миксоидная хондросаркома (МухС)	t(9;22)(q22;q12)	ews-chn
	t(9;17)(q22;q12)	rbp56-chn
	t(9;15)(q22;q21)	chn-tnf12
Миксоидная липосаркома (LPS)	t(12;22)(p12;q13)	ews-chop
	t(12;16)(p11;q13)	fus-chop
Альвеолярная рабдомиосаркома (RMA)	t(2;13)(q35;q14)	pax3-fkhr
	t(1;13)(p36;q14)	pax7-fkhr
Синовиальная саркома (СинСар)	t(X;18)(p11;q11)	syt-ssx1
		syt-ssx2
		syt-ssy4
Липома	t(3;12)(q27-28;q14-15)	hmgic-lpp
	der(12)(q13-15)	перестройка hmgic
Воспалительные миофибробластические опухоли	t(1;2)(q21;p23)	tpm3-alk
	t(2;19)(p23;p13)	tpm4-alk
	t(2;17)(p23;q11)	cltc-alk
	t(2;11)(p23;p15)	cars-alk
	t(2;2)(q12;p23)	ranbp2-alk

24.7. ШКАЛА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ САРКОМ: POG

Описание 3 степеней злокачественности на основе гистопатологического подтипа, степени некроза, числа митозов и клеточного плеоморфизма¹⁶⁶.

Таблица 60. Степени злокачественности по шкале POG (Paediatric Oncology Group)

Степень 1	Миксоидная и высокодифференцированная липосаркома Высокодифференцированная или инфантильная (возраст < 4 лет) фибросаркома Высокодифференцированная или инфантильная (возраст < 4 лет) гемангиоперицитома Высокодифференцированная злокачественная опухоль оболочек периферических нервов Ангиоматоидная злокачественная фиброзная гистиоцитома Глубоко расположенная выбухающая дерматофибросаркома Миксоидная хондросаркома
Степень 2	Мягкотканые саркомы, при которых:

	<ul style="list-style-type: none"> - некрозы наблюдаются на < 15 % площади поверхности - число митозов < 5/10 п/зр при использовании объектива 40х - ядерная атипия не выражена - опухоль не является выраженно клеточной
Степень 3	Плеоморфная или круглоклеточная липосаркома Мезенхимальная хондросаркома Внекостная остеогенная саркома Злокачественная тритон-опухоль Альвеолярная мягкотканная саркома Любая другая саркома, не относящаяся к степени 1, с некрозом > 15% или > 5 митозов/10 п/зр при использовании объектива 40х

24.8. ШКАЛА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ НЕ-РМС-ПОДОБНЫХ САРКОМ: FNCLCC

Описание трех степеней злокачественности в зависимости от гистопатологического подтипа, степени некроза, числа митозов и клеточного плеоморфизма. Степень 1: 2–3 балла; степень 2: 4–5 баллов; степень 3: 6–8 баллов²³¹.

Таблица 61. Шкала злокачественности FNCLCC (French Federation of Cancer Centres Sarcoma Group)

Дифференцировка	
1	Высокодифференцированная липосаркома Высокодифференцированная фибросаркома Высокодифференцированная злокачественная шваннома Высокодифференцированная лейомиосаркома Высокодифференцированная хондросаркома
2	Миксоидная липосаркома Обычная фибросаркома Обычная злокачественная шваннома Высокодифференцированная злокачественная гемангиоперицитома Миксоидная злокачественная фиброзная гистиоцитома Плеоморфная злокачественная фиброзная гистиоцитома Обычная лейомиосаркома Миксоидная хондросаркома Обычная ангиосаркома
3	Круглоклеточная липосаркома Плеоморфная липосаркома Дедифференцированная липосаркома Низкодифференцированная фибросаркома Низкодифференцированная злокачественная шваннома Эпителиоидная злокачественная шваннома Злокачественная тритон-опухоль Обычная злокачественная гемангиоперицитома Гигантоклеточная и воспалительная злокачественная фиброзная гистиоцитома Низкодифференцированная/плеоморфная/эпителиоидная лейомиосаркома Синовиальная саркома Рабдомиосаркома Мезенхимальная хондросаркома Низкодифференцированная/эпителиоидная ангиосаркома Внекостная остеосаркома Саркома Юинга/пПНЭО Альвеолярная мягкотканная саркома Эпителиоидная саркома Злокачественная рабдоидная опухоль Светлоклеточная саркома Недифференцированная саркома

Митотический индекс	
1	1 (0–9 митозов на 10 п/зр)
2	2 (10–19 митозов на 10 п/зр)
3	3 (> 19 митозов на 10 п/зр)
Некроз опухоли	
0	Некроза нет на всех исследованных стеклах
1	некроз < 50 %
2	некроз > 50 %

24.9. ВЕНООККЛЮЗИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (ВОБ)

Развитие ВОБ, по-видимому, связано с введением актиномицина D среди прочих препаратов. Не найдено специфических предрасполагающих факторов, по которым можно было бы идентифицировать пациентов из группы риска. Индикаторами ВОБ могут быть повышенные уровни мультимеров vWF и рефрактерность по отношению к переливаниям тромбоцитов.

Критерии для диагностики ВОБ печени:

- Гипербилирубинемия (> 1.4 мг/дл) и гепатомегалия и/или боль в верхнем правом квадранте живота, или неожиданная прибавка в весе, составляющая не менее 10% веса пациента до начала лечения.
- Допплеровское исследование печени указывает на ретроградный кровоток в воротной вене.

Критерии оценки степени тяжести ВОБ

ВОБ легкой степени:

- Общий билирубин < 6 мг/дл
- Прибавка в весе < 5% по сравнению со стартовым, не по кардиологическим причинам
- Обратимая печеночная дисфункция

ВОБ умеренной степени:

- Общий билирубин > 6 и < 20 мг/дл
- Прибавка в весе > 5% по сравнению со стартовым, не по кардиологическим причинам
- Асцит, зафиксированный клинически или при визуализирующем исследовании
- Обратимая печеночная дисфункция.

ВОБ тяжелой степени:

- Общий билирубин > 20 мг/дл и/или
- Асцит, влияющий на дыхательную функцию, и/или
- Ухудшение функции почек и/или
- Печеночная энцефалопатия, которая может быть необратимой.

Модификация терапии – см. раздел 22.2.3.

ВОБ тяжелой степени считается серьезным нежелательным явлением (СНЯ), которое требует сообщения в исследовательский центр.

24.10. ШКАЛА НЕФРОТОКСИЧНОСТИ

Таблица 62. Шкала степеней нефротоксичности

Степень токсичн.	СКФ	Т _{мр} /СКФ		НСО ₃		ОРУМ
		Возр <1 г	Возр ≥1 г	Возр <1 г	Возр ≥1 г	
0	≥ 90	≥ 1.10	≥ 1.00	≥ 18	≥ 20	≥ 600 или норм. ответ на DDAVP при тестир.
1	60-89	0.90 – 1.09	0.80 – 0.99	15.0 – 17.9	17.0 – 19.9	500 – 599
2	40-59	0.70 – 0.89	0.60 – 0.79	12.0 – 14.9	14.0 – 16.9	400 – 499
3	20-39	Нет симптомов, но		Нет симптомов, но		Нет симптомов 300 – 399, нет ответа на DDAVP при тестир.
		0.60 – 0.69	0.50 – 0.59	10.0 – 11.9	12.0 – 13.9	
4	≤ 19	ГР или миопатия или		ГХМА или		ННД или < 300 нет ответа на DDAVP при тестир.
		< 0.60	< 0.50	< 10	< 12	

Т_{мр}/СКФ = почечный порог для фосфата (ммоль/л), который рассчитывается как:

$$T_{mр} / СКФ = PO_{4(плазма)} - [PO_{4(моча)} \times креатинин_{(плазма)}] / креатинин_{(плазма)}$$

DDAVP: десмопрессин

ОРУМ: осмолярность ранне-утренней мочи (мОсм/кг)

ГР (гипофосфатемический рахит): Определяется биохимией (умеренная или тяжелая гипофосфатемия: < 0.90 ммоль/л в возрасте < 1 года, < 0.80 в возрасте ≥ 1 года) в сочетании с клиническими (вальгусные колени, искривление ног, рахитические “четки”, краниотабес, отеки запястий и лодыжек, аномальная походка, боли в конечностях) и/или радиологическими признаками (широкие эпифизарные пластинки, увеличенные метафизы, сниженная плотность костей, вторичный гиперпаратиреоз с поднадкостничной эрозией).

ГХМА (гиперхлоремический метаболический ацидоз): Определяется биохимией (умеренный или тяжелый метаболический ацидоз: НСО₃ < 15.0 в возрасте < 1 г, < 17.0 в возрасте ≥ 1 г; обычно с умеренной или тяжелой гиперхлоремией ≥ 112 ммоль/л) при наличии или отсутствии клинических симптомов (например, дыхание Куссмауля).

ННД (нефрогенный несахарный диабет): Определяется клиническими симптомами/признаками (полиурия, полидипсия, обезвоживание) при наличии или отсутствии биохимических признаков (умеренная или тяжелая гипернатриемия < 150 ммоль/л) с отсутствием ответа на DDAVP (нормальный ответ определяется как осмолярность мочи ≥ 800 мОсм/кг).

Таблица 63. Общая степень тяжести нефротоксичности

Суммирование	Общая степень	Нефротоксичность
СКФ + Т _{мр} /СКФ + НСО ₃ + ОРУМ	0	Отсутствует
	1-3	Легкая
	4-7	Умеренная
	≥ 8	Тяжелая