

Стандарты оказания медицинской помощи детям с саркомами мягких тканей

САРКОМЫ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (СМТ)

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Гетерогенная группа злокачественных новообразований (ЗН), которые первично возникают в мягких тканях и имеют преимущественно мезенхимальное происхождение.
- Третья по частоте группа солидных опухолей детского возраста (после опухолей ЦНС и нейробластомы).
- Чаще встречаются у мальчиков (м:ж 1,5:1).
- Локализация зависит от гистологического типа: рабдомисаркомы (РМС) преимущественно встречаются в области головы/шеи и урогенитального тракта, внекостная саркома Юинга (ВСЮ), периферические нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО) – в области конечностей и паравертебрально.

Классификация и стадирование

Наиболее частыми гистологическими вариантами у детей являются РМС (61%), ВСЮ и ПНЭО (8%), синовиальная саркома (СС) (7%), нейрофибросаркома (4%), фибросаркома (3%) и лейомиосаркома (2%).

Действующая в настоящее время подклассификация РМС выделяет эмбриональный (варианты: ботриоидный, веретеновидноклеточный) и альвеолярный (вариант: солидно-альвеолярный) типы (3).

Так как описание диагностических и терапевтических особенностей для каждого гистологического варианта довольно сложно, то в дальнейшем будут приведены данные, касающиеся лечения только РМС-подобных опухолей (РМС, ВСЮ, ПНЭО, СС).

Информация о более редких, умеренно или полностью резистентных к химиотерапии СМТ приведена в протоколе Кооперативной мультицентровой группы GPOH CWS-2002P (6). Термин «РМС-подобные» в англо-саксонской литературе подразумевает только РМС и внекостные опухоли группы Юинга, но не СС, таким образом, это обозначение должно рассматриваться как «CWS-специфическое». Лечение не-РМС опухолей, включая СС будет описано в протоколе CWS-2006, который будет доступен в центрах группы в 2008 году.

Стадирование:

В настоящее время не существует международно признанной классификации по группам риска. Постоперационное гистопатологическое разделение по стадиям в протоколах CWS-816 -86 и -91 соответствовало классификации Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) (теперь Комитет по саркомам мягких тканей Детской онкологической группы – Soft Tissue Sarcoma Committee der Children's Oncology Group (2)), в то время как стадирование SIOP-UICC базировалось на TNM-классификации UICC (1). В проводящемся в настоящее время исследовании CWS-2002P, а также в европейском исследовании EpSSG (включено в протокол CWS-2006) приняты следующие критерии для разделения по группам риска (табл. 1):

Таблица 1. Прогностические факторы для распределения СМТ по группам риска.

	Благоприятные	Неблагоприятные
Предоперационный TN-статус	T1	T2
Постоперационный TN-статус	N0 pT1-pT2-pT3a pN0	N1 pT3b-pT3c pN1
Локализация	Голова, шея непараменингеально, урогенитальный тракт, за исключением мочевого пузыря и простаты	Голова, шея параменингеально, мочево пузырь, простата конечности, другие
Возраст	<10 лет	>10 лет
Размер опухоли	± 5 см	> 5 см
Гистологический тип	Эмбриональная РМС	Альвеолярная РМС, ВСЮ ПНЭО, СС

2. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Клиническая картина и выраженность симптомов зависят, прежде всего, от локализации и протяженности опухоли и поэтому крайне разнообразны. Состояние пациентов с РМС-подобными опухолями в области головы/шеи (например, опухоль орбиты с изначально безболезненным экзофтальмом) может страдать незначительно, в то время как при параменингеальной локализации с внутричерепным прорастанием симптомы могут проявляться в виде боли, отека, обструкции носовых ходов и придаточных пазух, пареза черепно-мозговых нервов (III, IV, VI, VII) и рвоты. Пациенты с РМС-подобными опухолями

в области мочеполового тракта могут жаловаться на боли в животе, гематурию, дизурию, запоры и увеличение мошонки. Опухоли конечностей проявляются в виде болезненной или индолентной припухлости.

3. ДИАГНОСТИКА

Все дети с подозрением на опухоль должны направляться в детские онкологические центры, оснащенные необходимым оборудованием для постановки диагноза.

Диагностика первичной опухоли

Перед проведением биопсии необходимо проведение высокоразрешающей послойной визуализации (например МРТ) первичного опухолевого очага до и после контрастирования для установления следующих параметров:

- 1) размер и объем опухоли;
- 2) отношение опухоли к сосудам, нервам, близлежащим структурам и органам;
- 3) костные изменения;
- 4) кровоснабжение опухоли;
- 5) многопроекционное изображение для планирования хирургической тактики.

В отдельных случаях является необходимым проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Биопсия

Является обязательной во всех случаях. Получение тканей должно проводиться открытым методом. Препарат направляется для проведения обычного патоморфологического и молекулярно-генетических исследований. В некоторых центрах,

обладающих соответствующим опытом, могут проводиться множественные биопсии с помощью специальной иглы с обтуратором (tru-cut биопсия) под контролем МРТ/УЗИ.

Методы предоперационного стадирования

Необходимые исследования:

- 1) визуализирующие методы для определения распространенности опухоли – обычная рентгенография и КТ грудной клетки, МРТ черепа (с контрастированием в режиме T1 с избирательным подавлением частот жировых тканей), сцинтиграфия скелета с последующим МРТ подозрительных участков;
- 2) пункционная биопсия костного мозга.

В отдельных случаях необходимо проведение ПЭТ, исследование ликвора и др.

Гистологическая диагностика

Правильный гистологический диагноз СМТ основывается на морфологической характеристике и целом ряде иммуногистохимических маркеров (напр., миогенин, MyoD1, десмин, виментин, миоглобин, актин, нейронспецифическая энолаза, S-100, MIC2), которые должны определяться в обязательном порядке (4). В последнее время для многих СМТ были определены специфические генетические маркеры (напр., для альвеолярной РМС – $t(2;13)(q35;q14)$, синовиальной саркомы – $t(X;18)(p11;q11)$, ВСЮ/ПНЭО – $t(11;22)(q24;q12)$, $t(21;22)(q22;q12)$), которые также должны исследоваться с помощью цитогенетических и молекулярно-биологических методов (3). В зависимости от выявленных характеристик опухоли определены группы СМТ по их чувствительности к химиотерапии (табл. 2).

Таблица 2. Классификация сарком мягких тканей в зависимости от чувствительности к химиотерапии и гистологического варианта

Рабдомиосаркомоподобные СМТ		Рабдомиосаркомоподобные саркомы мягких тканей	Рабдомиосаркомоподобные саркомы мягких тканей
Хорошая чувствительность к химиотерапии		Промежуточная чувствительность химиотерапии	Чувствительность химиотерапии отсутствует
Благоприятный гистологический вариант	Неблагоприятный гистологический вариант		
Эмбриональная рабдомиосаркома	Альвеолярная рабдомиосаркома; Экстраоссальная саркома Юинга; Периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль (ПНЭО); Синовиальная саркома; Недифференцированная саркома	Альвеолярная саркома мягких тканей; Светлоклеточная саркома мягких тканей; Эпителиоидная саркома; Лейомиосаркома; Липосаркома; Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) ангиоматоидная ЗФГ Злокачественная мезенхимоматозная саркома Злокачественная рабдоидная опухоль (экстраренальная); Сосудистые опухоли (гемангиоэндотелиома,	Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (синевая нейрофибросаркома); Фибросаркома (за исключением врожденной фибросаркомы); Экстраоссальная хондросаркома

		гемангиоперицитомы, ангиосаркома); Врожденная (инфантильная) Фибросаркома; Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль Воспалительная миофибробластическая опухоль	
--	--	---	--

Кроме этого определены факторы, определяющие стратификацию пациентов по группам в риска, в зависимости от гистологического варианта, послеоперационного стадирования, локализации и размеров первичной опухоли, поражения лимфатических узлов (табл.3). Все указанные факторы должны быть проанализированы до начала химиотерапевтического этапа лечения.

Таблица 3. Факторы, определяющие стратификацию пациентов с рабдомиосаркомоподобными саркомами мягких тканей по группам риска

Гистологический вариант	Благоприятный	Эмбриональная рабдомиосаркома
	Неблагоприятный	Альвеолярная рабдомиосаркома Экстраоссальная саркома Юинга Периферическая примитивная нейроэктодермальна

		<p>опухоль (ПНЭО)</p> <p>Синовиальная саркома</p> <p>Недифференцированная саркома</p>
Послеоперационная стадия по IRS	I	Полное удаление опухоли
	II	Микроскопическая остаточная опухоль
	III	Макроскопическая остаточная опухоль
Локализация	Благоприятная	<p>Орбита без инфильтрации костных структур</p> <p>Область головы/шеи непараменингеальной локализации</p> <p>Мочеполовая система (<u>кроме</u> мочевого пузыря и предстательной железы)</p>
	Неблагоприятная	<p>Область головы/шеи и орбита с инфильтрацией костных структур – параменингеальная локализация</p> <p>Мочеполовая система (мочевой пузырь и предстательная железа)</p> <p>Конечности</p> <p>Другие локализации (грудная клетка, область таза и туловище)</p>
Лимфоузлы	N0	Нет поражения регионарных лимфоузлов

	N1	Поражение регионарных лимфоузлов
Размеры опухоли возраст пациента	Благоприятная	Возраст ≤ 10 лет и размеры опухоли ≤ 5 см
	Неблагоприятная	Возраст >10 лет И/ИЛИ размеры опухоли > 5 см

В таблице представлены данные о послеоперационном стадировании СМТ. Стадирование по IRS проводится на основании результатов хирургического вмешательства и зависит от объема хирургического вмешательства (ПОЛНОСТЬЮ ИЛИ НЕПОЛНОСТЬЮ УДАЛЕННАЯ ОПУХОЛЬ, С УЧЕТОМ МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, характера роста опухоли, вовлеченности в процесс лимфатических узлов, наличия отдаленных метастазов) (табл. 4).

Таблица 4. Послеоперационное стадирование (pT и IRS)

Стадия по IRS	Определение	pT
I	Локализованная, полностью удаленная (микроскопически и макроскопически), нет вовлечения регионарных лимфоузлов	
IA	Опухоль ограничена одним органом	pT1
IB	Инфильтрирующий рост за границы органа	pT2
II	Макроскопически полностью удаленная, но микроскопически остаточная опухоль	
IIA	Нет вовлечения регионарных лимфоузлов	pT3a
IIB	Вовлечение регионарных лимфоузлов	

III	Макроскопически остаточная опухоль или только биопсия	pT3b
IV	Отдаленные метастазы	pT4

С учетом всех вышеизложенных факторов проводится стратификация пациентов на группы риска (табл.5)

Таблица 5. Стратификация пациентов с локализованными стадиями рабдомиосаркомоподобных сарком мягких тканей по группам риска

Группа риска	Гистологический вариант	Стадия по IRS	Локализация	Регионарные лимфоузлы	Размеры опухоли и возраст пациента
Группа низкого риска	Благоприятный	I	Любая	N0	Благоприятная
Группа стандартного риска	Благоприятный	I	Любая	N0	Неблагоприятная
	Благоприятный	II, III	Благоприятная	N0	Любая
	Благоприятный	II, III	Неблагоприятная	N0	Благоприятная
Группа высокого риска	Благоприятный	II, III	Благоприятная	N0	Благоприятная
	Благоприятный	II, III	Неблагоприятная	N0/ N1	Неблагоприятная
	Неблагоприятный	I, II, III	Любая	N0	Любая

	й				
Группа	очень	Неблагоприятный	II, III	Любая	N1
высокого риска	й				Любая

4. ЛЕЧЕНИЕ

Обоснование

Целью любой стандартной терапии должно являться достижение достаточного системного и локального контроля. Для этого используются хирургический метод, химиотерапия и облучение. Порядок назначения того или иного метода, а также его проведение зависит от размера опухоли, ее протяженности, гистологического варианта, локализации, операбельности и возраста пациента. У больных с первично локализованной РМС 5-летняя выживаемость при использовании комбинации химиотерапии и местной терапии составляет 70%, при ВСЮ/ПНЭО – примерно 50%, при СС – 70-80% (1,2). Для сравнения, выживаемость при проведении у больных РМС только резекции составляет 8-22%.

Химиотерапия

Назначается в виде полихимиотерапии (ПХТ), при этом выбор препаратов, интенсивность и продолжительность лечения различна для отдельных групп риска (см. протокол CWS-2002P).

Терапия пациентов с рабдомиосаркомаподобными саркомами мягких тканей

Критериями начала курса химиотерапии являются:

- удовлетворительное общее состояние,

- отсутствие тяжелой инфекции,
- отсутствие органной токсичности тяжелой степени,
- отсутствие изменений при проведении ЭХО кардиографии перед курсами с включением доксорубина,
- достаточные показатели гемограммы

Лейкоциты > 2000/мкл,

Гранулоциты > 500/мкл,

Тромбоциты > 100.000/мкл.

I. Терапия пациентов группы низкого риска

Для стратификации пациентов в группу низкого риска больному а первом этапе должна быть проведена радикальная операция с полным удалением опухоли (без наличия макро- и микроскопической остаточной опухоли).

Больным проводится 4 курса полихимиотерапии с включением винкристина и актиномицина D (курс VA). Длительность курс VA составляет 4 недели и включает еженедельное введение винкристина, актиномицин D вводится на 1-й и 4-й неделе курса. Интервал между курсами составляет 2 недели. Курсы VA проводятся с 1-й по 4-ю, с 7-й по 10-ю, с 13-й по 16-ю, 19-й по 22-ю недели. Таким образом, суммарная длительность терапии составляет 22 недели. На рис.1 представлена схема лечения пациентов группы низкого риска. Детали введения препаратов в курсе VA представлены в табл 6.

Лучевая терапия пациентам группы низкого риска не предусмотрена.

Таблица 6. Курс VA для пациентов группы низкого риска

День	Актиномицин D	Винкристин
1	1,5 мг/м ² (в/в струйно)	1,5 мг/м ² (в/в струйно)
8		1,5 мг/м ² (в/в струйно)
15		1,5 мг/м ² (в/в струйно)
22	1,5 мг/м ² (в/в струйно)	1,5 мг/м ² (в/в струйно)
Суммарная доза препаратов за курс	3 мг/м ²	6 мг/м ²

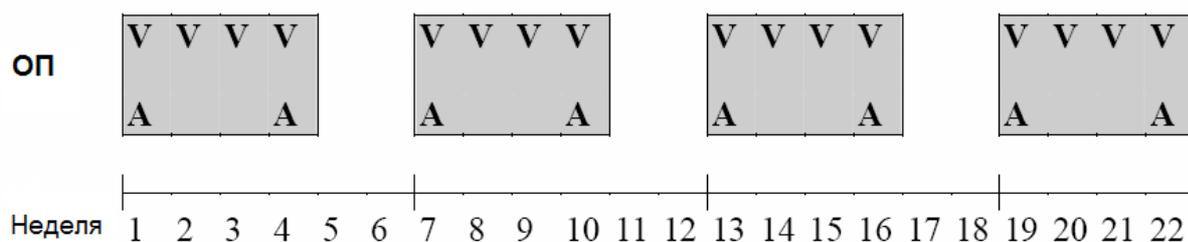


Рис. 1 Терапия пациентов группы низкого риска (ОП – операция)

II. Терапия пациентов группы стандартного риска

Все пациенты группы стандартного риска получают первые 4 курса химиотерапии по схеме I²VA (табл.7). Курс I²VA включает введение ифосфамида в дозе 3000 мг/м² в/в за 3 часа в 1,2 дни, параллельно с ифосфамидом проводится гидратация 1-3 дни и введение уромитексана в дозе 3000 мг/м²/сут 1-3 дни. Винкристин и актиномицин D вводятся в дозе 1,5 мг/м² (в/в струйно) в 1 день курса. Кроме того, в первых двух курсах химиотерапии предусмотрено введение винкристина на 8, 15 дни. Курсы начинаются на 1, 4, 7 и 10 неделях, при этом между 3-м и 4-м курсом химиотерапии предусмотрен интервал в 2 недели.

На 9 неделе проводится оценка ответа на терапию. В зависимости от степени ответа на терапию решается вопрос о дальнейшей тактике терапии (хирургическое лечение, лучевая терапия). Кроме того, степень сокращения размеров опухоли влияет на выбор схемы дальнейшей химиотерапии.

С 5 курса химиотерапии пациенты группы стандартного риска делятся на 2 группы в зависимости от статуса ремиссии и локализации опухоли:

1. Пациенты с неблагоприятной локализацией опухоли независимо от статуса ремиссии и пациенты с благоприятной локализацией опухоли, которые после 4 курсов терапии и мероприятий локального контроля не достигли полной ремиссии, продолжают получать курсы химиотерапии по схеме I²VA без введения винкристина на 8, 15 дни.

2. Пациенты с благоприятной локализацией опухоли в ремиссии и пациенты с инициальной стадией I по IRS начиная с 5 курса терапии получают 3 курса по схеме VA I (табл. 8) с включением винкристина и актиномицина D. Необходимо обратить внимание, что в последний курс однодневный.

Общая продолжительность терапии составляет 25 недель, при этом пациенты 1-й группы получают суммарно 9 курсов химиотерапии, тогда как пациенты 2-й группы – только 7 курсов. На рис.2 представлена схема лечения пациентов стандартной группы риска.

Таблица 7. Курс I²VA в лечении пациентов стандартной группы риска

День	Ифосфамид	Актиномицин D	Винкристин	Уромитексан
1	3000 мг/м ² (в/в)	1,5 мг/м ² (в/в)	1,5 мг/м ² (в/в)	3000 мг/м ² /сут

	за 3 часа)	струйно)	струйно)	
2	3000 мг/м ² (в/ за 3 часа)			3000 мг/м ² /сут
3				3000 мг/м ² /сут
8			1,5 мг/м ² (только 1-2 курсах)	
15			1,5 мг/м ² (только 1-2 курсах)	
Суммарная доза препаратов за курс	6000 мг/м ²	1,5 мг/м ²	4,5 мг/м ² (1-2 курсах) 1,5 мг/м ² (3-9 курсы)	

Таблица 8. Курсы VA I и VA

День	Актиномицин D	Винкристин
1 (курс 5-7)	1,5 мг/м ² (в/в струйно)	1,5 мг/м ² (в/в струйно)
(8) только курсы 5, 6		1,5 мг/м ² (в/в струйно)
(15) только курсы 5, 6		1,5 мг/м ² (в/в струйно)

(22)		1,5 мг/м ² (в/в струйно)	1,5 мг/м ² (в/в струйно)
только курсы 5, 6			
Суммарная доз препаратов за курс		3 мг/м ² (курсы 5,6)	6 мг/м ² (курсы 5, 6)
		1,5 мг/м ² (курс 7)	1,5 мг/м ² (курс 7)

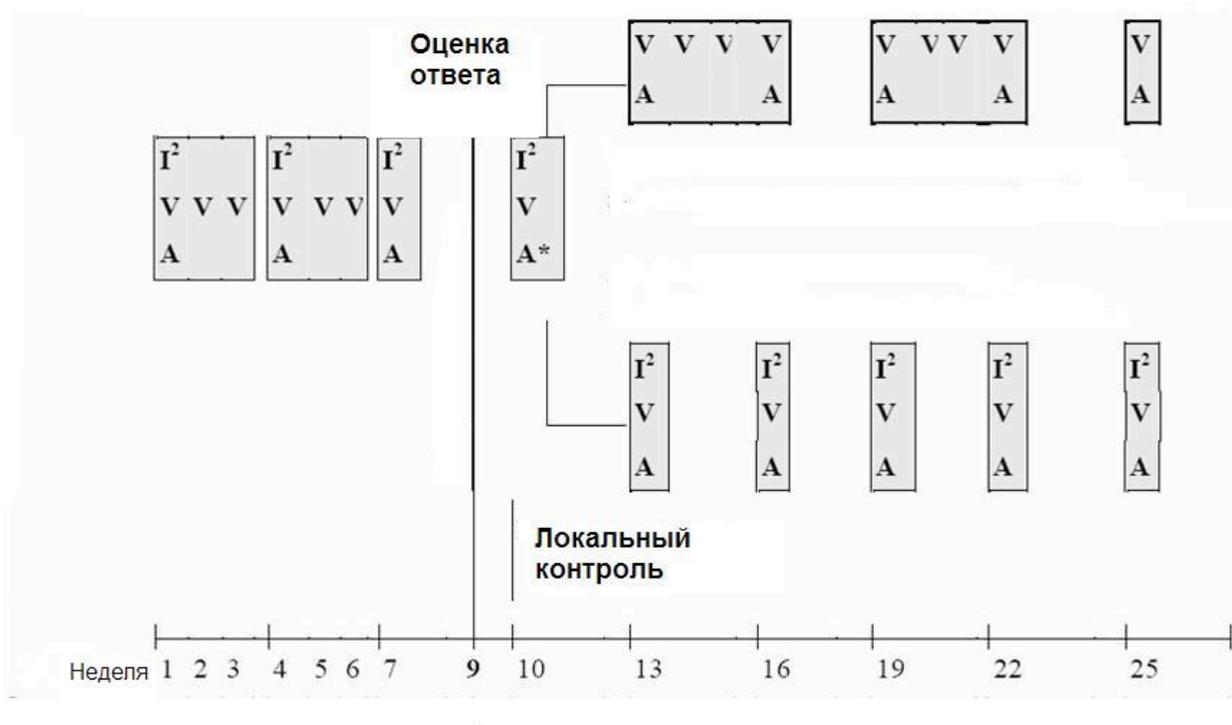


Рис. 2. Терапия пациентов группы стандартного риска

II. Терапия пациентов группы высокого риска

Пациенты группы высокого риска получают интенсивную химиотерапию в течение 25 недель по схеме VAIA III. После завершения интенсивной фазы терапии пациенты получают поддерживающую терапию в течение 6 месяцев. Исключение составляет синовиальная саркома. В случае радикального удаления опухоли (I стадия по IRS) или наличия микроскопически остаточной опухоли (II стадия по IRS) больным проводится

только 6 курсов интенсивной химиотерапии. При наличии макроскопически остаточной опухоли (III стадия по IRS) больные получают все курсы интенсивной химиотерапии. Следует отметить, что поддерживающая терапия проводится в любом случае.

Терапия пациентов группы высокого риска включает 4 курса химиотерапии по схеме I²VAd (табл.10) с включением ифосфамида, винкристина и доксорубина (курсы 1, 3, 4, 6) и 5 курсов химиотерапии по схеме I²VA (табл.9) с включением ифосафамида, винкристина и актиномицина D (курсы 2, 5, 7, 8, 9). На рис.3 представлена схема терапии для пациентов группы высокого риска.

Доза ифосфамида составляет 3000 мг/м² в/в инфузией за 3 часа в 1,2 дни, параллельно с ифосфамидом проводится гидратация 1-3 дни и введение уромитексана в дозе 3000 мг/м²/сут 1-3 дни. Винкристин и актиномицин D вводятся в дозе 1,5 мг/м² (в/в струйно). Доксорубин вводится в 1, 2 дни курса I²VAd двукратно в течение дня с интервалом в 12 часов, разовая доза составляет 20 мг/м². Кумулятивная доза доксорубина за курс составляет 80 мг/м².

Оценка ответа на терапию проводится на 9 неделе после завершения первых трех курсов терапии. При объеме сокращения опухоли более 50% продолжают терапию как представлено на рис. 3. При плохом ответе на проводимую терапию (объем сокращения опухоли менее 50%) пациенту проводится терапия второй линии подробно описанная ниже.

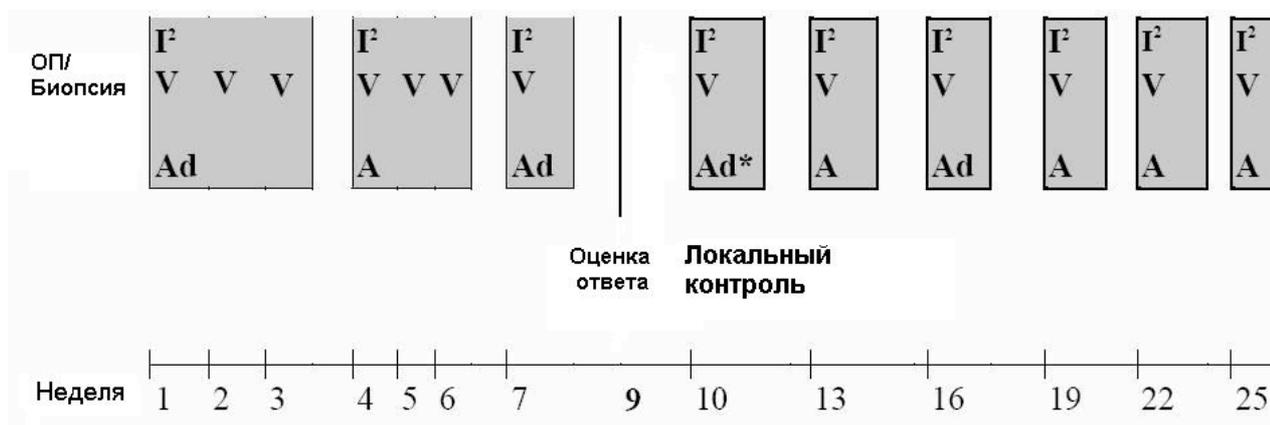


Рис. 3. Терапия пациентов группы высокого риска

Таблица 9. Курс I²VA для пациентов группы высокого риска

День	Ифосфамид	Актиномицин D	Винкрестин	Уромитексан
1	3000 мг/м ² (в/в за 3 часа)	1,5 мг/м ² (в/в струйно)	1,5 мг/м ² (в/в струйно)	3000 мг/м ² /сут
2	3000 мг/м ² (в/в за 3 часа)			3000 мг/м ² /сут
3				3000 мг/м ² /сут
8			1,5 мг/м ² (ТОЛЬКО курс 2)	
15			1,5 мг/м ² (ТОЛЬКО курс 2)	

Суммарная доза препаратов за курс	6000 мг/м ²	1,5 мг/м ²	4,5 мг/м ² (курс 2) 1,5 мг/м ² (курсы 5, 7, 8, 9)	
--	------------------------	-----------------------	---	--

Таблица 10. Курс I²VAd для пациентов группы высокого риска

День	Ифосфамид	Доксорубицин	Винкрестин	Уромитексан
1	3000 мг/м ² (в/в за 3 часа)	2 x 20 мг/м ² (в/в за 3 часа)	1,5 мг/м ² (в/в струйно)	3000 мг/м ² /сут
2	3000 мг/м ² (в/в за 3 часа)	2 x 20 мг/м ² (в/в за 3 часа)		3000 мг/м ² /сут
3				3000 мг/м ² /сут
8			1,5 мг/м ² (только курс 1)	
15			1,5 мг/м ² (только курс 1)	
Суммарная доза препаратов за курс	6000 мг/м ²	80 мг/м ²	4,5 мг/м ² (курс 1) 1,5 мг/м ² (курсы 3, 4, 6)	

Поддерживающая терапия для пациентов группы высокого риска проводится начиная с 28 недели от момента начала терапии, ее продолжительность составляет 6 месяцев (рис.4). Поддерживающая терапия состоит из 7 дневных курсов терапии с включением циклофосфида и винбластина. Циклофосфамид вводится в дозе 25 мг/м²/сут per os с 1 по 7 день, винбластин вводится в 1 день курса в/в в дозе 3 мг/м². Курсы проводятся 3 недели подряд, далее следует 1 неделя перерыва. Таким образом, суммарно за 6 мес. будет проведено 7 трехнедельных циклов терапии. Курсы Cyc/Vbl проводятся на 28, 29, 30, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 52, 53, 54 неделях.

Критерии проведения курсов Cyc/Vbl (рис.5):

- лейкоциты < 1500/мкл или тромбоциты < 50.000/мкл – отменяют винбластин,
- лейкоциты < 1000/мкл – терапию прерывают до восстановления показателей гемограммы лейкоциты > 2500/мкл, тромбоциты > 100.000/мкл

Еженедельно проводится общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели мониторируются 1 раз в месяц.

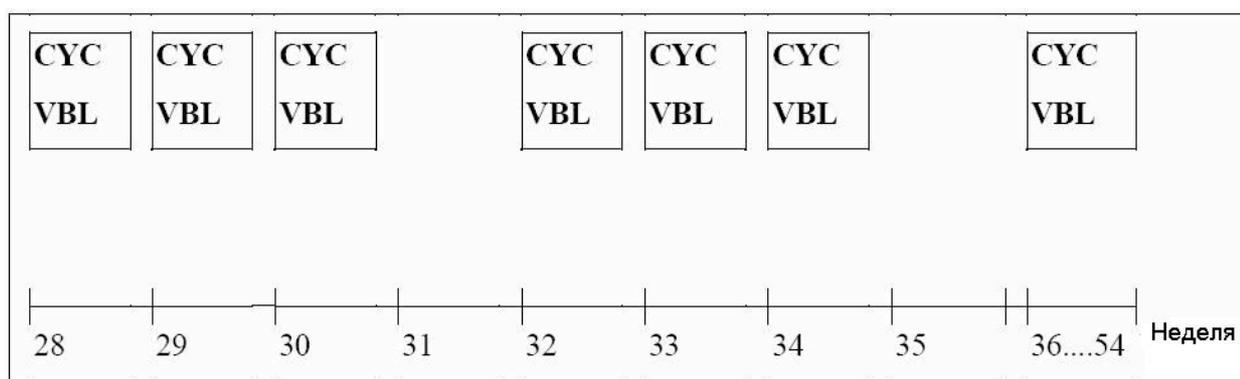


Рисунок 4. Схема поддерживающей терапии для пациентов группы высокого риска

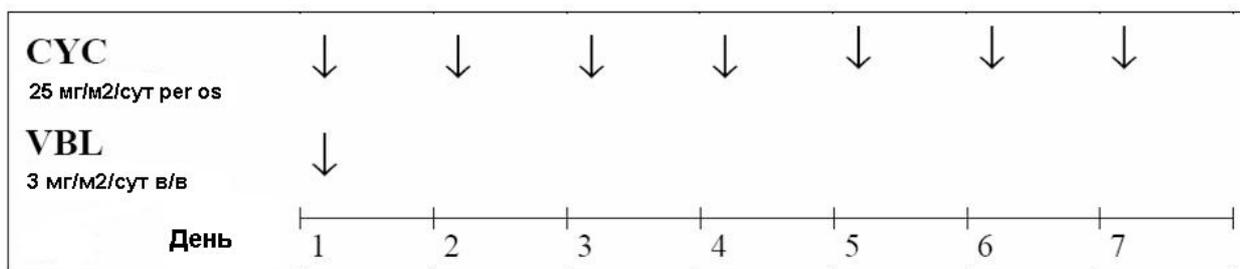


Рисунок 5. Схема курса химиотерапии Cyc/Vbl

Инtrateкальная терапия

Пациентам с параменингеальным расположением опухоли и поражением ЦНС (наличие опухолевых клеток в ликворе) проводится инtrateкальная терапия 1 раз в неделю под контролем ликворограммы (табл.11). Необходимо помнить о возможности усиления токсичности инtrateкально вводимых препаратов при одновременном проведении лучевой терапии.

Таблица 11. Дозы препаратов для инtrateкального введения.

Возраст, годы	Цитозар (мг)	Метотрексат (мг)	Преднизолон (мг)
< 1	16	6	4
≥1 и < 2	20	8	6
≥ 2 и < 3	26	10	8
≥ 3	30	12	10

Альтернативным препаратом для проведения инtrateкальной терапии является тиотепа в дозе 5 мг/м².

Терапия второй линии

Терапии второй линии подлежат пациенты, не ответившие на терапию первой линии (non-responders). К ним относятся больные с объемом сокращения опухоли после первых 3 курсов химиотерапии менее 50%, пациенты с прогрессированием на фоне терапии, и больные, у которых не отмечено изменений со стороны размеров опухоли (стабилизация процесса). Терапия пациентов данной группы включает проведение курсов химиотерапии по схеме топотекан-карбоплатин (табл. 12), топотекан-циклофосфамид (табл.13), карбоплатин-этопозид (табл.14) в альтернирующем режиме (рис. 6).

Критерии начала курсов терапии второй линии, такие же как при терапии первой линии.

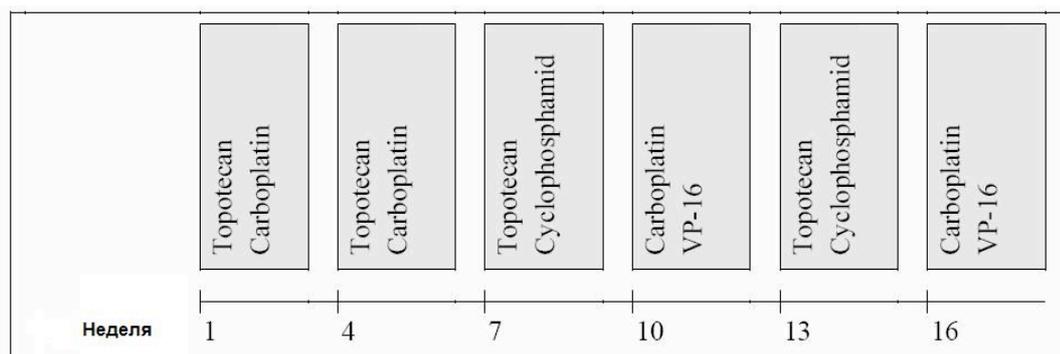


Рисунок 6. Схема терапии второй линии.

Таблица 12. Курс Топотекан-карбоплатин

День	Топотекан	Карбоплатин
1	1 мг/м ² /сут в/в за 23 часа	150 мг/м ² /сут в/в за 1 час

2	1 мг/м ² /сут в/в за 23 часа	150 мг/м ² /сут в/в за 1 ча
3	1 мг/м ² /сут в/в за 23 часа	150 мг/м ² /сут в/в за 1 ча
4	1 мг/м ² /сут в/в за 23 часа	150 мг/м ² /сут в/в за 1 ча
Суммарная доза препаратов за курс	4 мг/м ²	600 мг/м ²

Таблица 13. Курс Топотекан-циклофосфамид

День	Топотекан	Циклофосфамид	Уромитексан
1	1 мг/м ² /сут в/в за 23 часа	250 мг/м ² /сут в/в за час	250-300 мг/м ² /сут
2	1 мг/м ² /сут в/в за 23 часа	250 мг/м ² /сут в/в за час	250-300 мг/м ² /сут
3	1 мг/м ² /сут в/в за 23 часа	250 мг/м ² /сут в/в за час	250-300 мг/м ² /сут
4	1 мг/м ² /сут в/в за 23 часа	250 мг/м ² /сут в/в за час	250-300 мг/м ² /сут
Суммарная доза препаратов за курс	4 мг/м ²	1000 мг/м ²	

Таблица 14. Курс карбоплатин-этопозид

День	Карбоплатин	Этопозид
1	150 мг/м ² /сут в/в за 1 час	150 мг/м ² /сут в/в за 1 час
2	150 мг/м ² /сут в/в за 1 час	150 мг/м ² /сут в/в за 1 час
3	150 мг/м ² /сут в/в за 1 час	150 мг/м ² /сут в/в за 1 час
4	150 мг/м ² /сут в/в за 1 час	150 мг/м ² /сут в/в за 1 час
Суммарная доза препаратов за курс	600 мг/м ²	600 мг/м ²

Локальный контроль

Хирургическое лечение

Основная цель проведения хирургического лечения является радикальное удаление опухоли без макро- и микроскопически определяемой остаточной опухоли без проведения калечащих операций. Последний пункт является крайне важным, поскольку если радикальная операция требует проведения калечащего хирургического вмешательства, то предпочтение отдается неoadьювантной химиотерапии. Для пациентов с рабдомиосаркомоподобными саркомами мягких тканей настоятельно рекомендуется избегать инициальной операции с наличием микроскопически определяемой остаточной опухоли (R1) (табл. 15). Это позволяет проводить оценку ответа на 3 курса химиотерапии на 9 неделе лечения и является дополнительным фактором, позволяющим стратифицировать

пациентов для проведения локального контроля опухоли (лучевая терапия, отсроченная операция, вид послеоперационной химиотерапии).

Таблица 15. Виды хирургического лечения

R0 – радикальное удаление опухоли, без микроскопически и макроскопически остаточной опухоли
R1 – краевая резекция, микроскопически остаточная опухоль
R2 – неполное удаление опухоли, макроскопически остаточная опухоль

Лучевая терапия

Лучевая терапия проводится с 9-12 неделю терапии. Перенос терапии на более ранний срок возможен в исключительных случаях, например, при компрессии опухолью спинного мозга или поражении черепно-мозговых нервов параменингеально расположенной опухолью, в случае прогрессирования на фоне проведения химиотерапии.

Необходимо подчеркнуть, что при одновременном проведении химиотерапии на фоне курса лучевой терапии следует избегать использования актиномина D в виду того, он является радиомиметиком и может усиливать побочные эффекты лучевой терапии. Кроме того, химиотерапия откладывается при вовлечении в поле облучения печени из-за возможности развития веноокклюзионной болезни печени.

Необходимо помнить, о том, что у детей первого года жизни следует избегать проведения лучевой терапии, из-за возможности развития тяжелых отдаленных осложнений данного вида терапии.

Облучение регионарных лимфатических узлов в случае их поражения проводится по тем же принципам, как и для первичной опухоли (табл.16).

При расчете объема облучения ориентируются на распространенность опухоли до начала терапии, граница безопасных краев составляет 2 см.

Облучение проводится в режиме гиперфракционирования 2 раза в день с интервалом между сеансами лучевой терапии минимум в 6 часов, разовая доза составляет 1,6 Гр, суммарная доза за один день равна 3,2 Гр. Оценка проводимого лечения представлена в табл. 17.

Таблица 16. Показания к проведению лучевой терапии у пациентов с рабдомиосаркомоподобными саркомами мягких тканей.

Первичная резекция опухоли
IRS I стадия (R0) лучевая терапия не показана Все пациенты с благоприятной гистологией (эмбриональная РМС, даже при вовлечении лимфоузлов, но при условии их радикального удаления) и с неблагоприятной гистологией без поражения лимфоузлов в случае проведения радикального удаления опухоли с негативными краями резекции.
IRS II стадия (R1) – лучевая терапия 44,8 Гр Все пациенты с микроскопически остаточной опухолью (R1) после первичной резекции опухоли (стадия II по IRS) с благоприятной или неблагоприятной гистологией получают лучевую терапию в дозе 44,8 Гр. У детей в возрасте до 3 лет с благоприятной гистологией опухоли доза лучевой терапии может быть редуцирована до 32 Гр.
Инициальная биопсия или наличие макроскопически остаточной опухоли IRS III стадия (R2)

Лучевая терапия не показана

Пациенты с **благоприятной гистологией** опухоли, у которых изначально радикально удаление опухоли проведено не было, но консилиум пришел к мнению что у ребенка возможно проведение отсроченной радикальной операции (R0) на 9-11 неделе терапии. При гистологическом подтверждении радикальности операции (R0) лучевая терапия не проводится. Во всех других случаях проводится предоперационная лучевая терапия.

Предоперационная лучевая терапия 32 Гр

Пациенты с **благоприятной гистологией** опухоли (эмбриональная РМС [N0, N1]) объемом сокращения опухоли $> 2/3$ по данным обследования на 9 неделе терапии (хороший/полный ответ), у которых предоперационная лучевая терапия будет способствовать проведению успешной second-look операции получают предоперационную лучевую терапию в дозе **32 Гр**.

Предоперационная лучевая терапия 44,8 Гр

Пациенты с **благоприятной гистологией** опухоли (эмбриональная РМС [N0, N1]) объемом сокращения опухоли $> 1/3$, но $< 2/3$ по данным обследования на 9 неделе терапии (плохой ответ), а также пациенты с **неблагоприятной гистологией** опухоли объемом сокращения опухоли $> 2/3$ по данным обследования на 9 неделе терапии (хороший/полный ответ), у которых предоперационная лучевая терапия будет способствовать проведению успешной second-look операции получают предоперационную лучевую терапию в дозе **44,8 Гр**.

У пациентов с **неблагоприятной гистологией** опухоли, объемом сокращения опухоли $> 1/3$, но $< 2/3$ по данным обследования на 9 неделе терапии (плохой ответ) вопрос о последовательном проведении мероприятий локального контроля решается

индивидуально (предоперационная лучевая терапия или радикальная операция).
<p>Послеоперационная лучевая терапия 44,8 Гр</p> <p>Все пациенты с вторичным нерадикальным удалением опухоли (R1) с наличием микроскопически остаточной опухоли, которые оперировались без проведения предоперационной лучевой терапии в связи с предположением о возможности проведения радикальной операции, подвергаются лучевой терапии в дозе 44,8 Гр.</p> <p>Все пациенты с неблагоприятной гистологией опухоли и вторичным радикальным удалением опухоли (R0) без предшествующей предоперационной лучевой терапии облучаются в дозе 44,8 Гр.</p>

Таблица 17. Оценка ответа на терапию

Вид ответа	Характеристика
Полный ответ	Признаки опухоли отсутствуют
Хороший ответ	Сокращение размеров опухоли на 2/3 начального объема
Плохой ответ	Сокращение размеров опухоли более чем на 1/3, но менее 2/3 начального объема
Объективный ответ	Сокращение размеров опухоли менее 1/3 начального объема
Прогрессирование	Прогрессирование заболевания

В зависимости от возраста и массы тела больного проводится коррекция доз химиопрепаратов (табл. 18).

Таблица 18. Коррекция доз препаратов в зависимости от возраста и массы тела пациента

Возраст	Масса тела	Редукция дозы	Расчет дозы	Терапия для пациентов группы высокого риска
< 3 мес	любой	1/3 редукции	кг	не проводится, курс IVA
3-6 мес	любой	1/3 редукции	кг	индивидуальный подход
6-12 мес кг	ИЛИ ≤ 10	1/3 редукции	m^2	проводится
> 12 мес кг	И > 10	не редуцируют	m^2	проводится

Терапия пациентов с нерабдомиосаркомаподобными саркомами мягких тканей

Таблица 19. Стратификация пациентов с локализованными стадиями нерабдомиосаркомаподобных сарком мягких тканей по группам риска

Группа риска	Гистологический	Регионарные	Стадия по IRS	Размеры опухоли
--------------	-----------------	-------------	---------------	-----------------

	вариант	лимфоузлы		
Группа низкого риска	Любая	N0	I	≤ 5 см
	за исключением			
Группа стандартного риска	ЗРО и ДМКО*	N0	I	> 5 см
		N0	II	Любая
		N0	III	≤ 5 см
Группа высокого риска	ЗРО/ДМКО	N0/ N1	I - III	Любая
	Любая	N0	III	> 5 см
	Любая	N1	I - III	Любая
Группа очень высокого риска	Любая	N0/N1	IV	Любая

* ЗРО – злокачественная рабдоидная опухоль, ДМКО – десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль

Таблица 20. Факторы, определяющие стратификацию пациентов с нерабдомиосаркомоподобными саркомами мягких тканей по группам риска.

Гистологический вариант	Неблагоприятный	Злокачественная рабдоидная опухоль (ЗРО) Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль (ДМКО)
Послеоперационная стадия по IRS	I	Полное удаление опухоли

	II	Микроскопическая остаточная опухоль
	III	Макроскопическая остаточная опухоль
Лимфоузлы	N0	Нет поражения регионарных лимфоузлов
	N1	Поражение регионарных лимфоузлов
Размеры опухоли	Благоприятная	размеры опухоли ≤ 5 см
	Неблагоприятная	размеры опухоли > 5 см

I Терапия пациентов группы низкого риска

В группу низкого риска включены пациенты с локализованной, микроскопически полностью удаленной опухолью (стадия I по IRS), максимальные размеры опухоли не превышают 5 см.

Пациенты данной группы не нуждаются в дальнейшей терапии.

Исключение составляют пациенты с ЗРО и ДМКО, которым даже при данной стадии показано проведение химиотерапии.

II Терапия пациентов группы стандартного риска

В группу стандартного риска включены пациенты с I стадией по IRS, отсутствием метастазов в регионарные лимфоузлы и размерами опухоли более 5 см; пациенты с II стадией по IRS, отсутствием метастазов в регионарные лимфоузлы и любыми размерами опухоли; пациенты с III стадией по IRS, отсутствием метастазов в регионарные лимфоузлы и размерами опухоли менее 5 см.

Пациентам данной группы показано проведение лучевой терапии в дозе 44,8 Гр.

Исключение составляют пациенты с ЗРО и ДМКО, которым даже при данной стадии показано проведение химиотерапии.

II Терапия пациентов группы высокого риска

В группу высокого риска включены пациенты с III стадией по IRS, отсутствием метастазов в регионарные лимфоузлы и размерами опухоли более 5 см; пациенты с I-III стадией по IRS и метастазами в регионарные лимфоузлы, пациенты с ЗРО и ДКМО с I-III стадиями по IRS и отсутствием/наличием метастазов в регионарные лимфоузлы и любыми размерами опухоли.

Терапия пациентов данной группы включает проведение неoadъювантной и адъювантной терапии по схеме VAIA III, использующейся у больных высокого риска с рабдомиосаркомоподобными саркомами мягких тканей, но без проведения поддерживающей терапии. Поддерживающая терапия циклами Сус/Vbl показана пациентам с ЗРО и ДМКО. Кроме того, всем пациентам, независимо от гистологического варианта опухоли показано проведение лучевой терапии в режиме гиперфракционирования в дозе 44,8 Гр.

Оценка ответа на терапию проводится на 9 неделе после завершения первых трех курсов терапии. При недостаточной объеме сокращения опухоли (объем сокращения опухоли менее 50%) решается вопрос о проведении хирургического этапа лечения, включая возможную калечащую операцию или химиотерапии второй линии, как и при рабдомиосаркомоподобных саркомах мягких тканей.

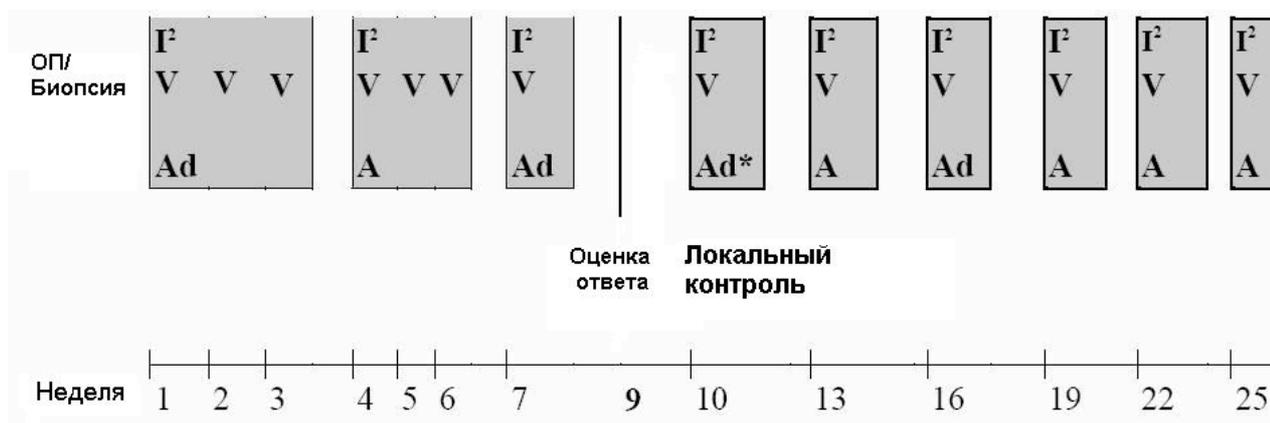


Рисунок. 7. Терапия пациентов группы высокого риска

Поддерживающая терапия применяется ТОЛЬКО для пациентов с ЗО и ДМКО начиная с 28 недели от момента начала терапии, ее продолжительность составляет 6 месяцев.

Хирургическое лечение

Для пациентов с нерабдомиосаркомоподобными саркомами мягких тканей хирургическое лечение является ключевым элементом локального контроля. Основная цель проведения хирургического лечения является радикальное удаление опухоли без макро- и микроскопически определяемой остаточной опухоли. Вместе с тем в отличие от пациентов с рабдомиосаркомоподобными саркомами мягких тканей при наличии возможно должна проводиться инициальная операция с наличием микроскопически определяемой остаточной опухоли (R1) и последующим проведением лучевой терапии. При плохом ответе на химиотерапию, необходимо рассмотреть вопрос о проведении операции (R0, R1), даже если оперативное вмешательство будет носить калечащий характер.

Лучевая терапия

Основные принципы лучевой терапии соответствуют описанным при рабдомиосаркомоподобных саркомах мягких тканей. Факторами, влияющими на решение

вопроса о проведении лучевой терапии, являются вид хирургического вмешательства, возраст пациента и инициальный размер опухоли. В случае если опухоль удалена не радикально показано проведение лучевой терапии в режиме гиперфракционирования в дозе 44,8 Гр. Пациентам с максимальным размером опухоли больше 5 см или возрастом больше 10 лет лучевая терапия проводится даже после резекции R0.

Хирургический этап

Первичная резекция опухоли должна выполняться только в случае, если на основании предоперационной диагностики представляется высоковероятной возможность проведения радикальной операции без калечащих последствий. Следует избегать проведения частичной резекции. При первично нерезектабельной опухоли после подтверждения диагноза РМС-подобной СМТ проводится химиотерапия.

Лучевая терапия

Пациентам с эмбриональной РМС, которым была проведена первичная микроскопически полная (R0) резекция опухоли, облучение не проводится. При вторичной R0-резекции лучевая терапия значительно улучшает локальный контроль и бессобытийную (но не общую) выживаемость (данные CWS). Все прочие пациенты с РМС-подобными опухолями (альвеолярная РМС, ВСЮ, ПНЭО, СС) должны получать лучевую терапию. Доза облучения выбирается с учетом полноты первичной/вторичной резекции или по степени ответа на предоперационную химиотерапию, а также возраста пациента. При обычном фракционировании (1x1,8-2 Гр/день) кумулятивная доза составляет 40-50 Гр. С 1996 г. в исследованиях CWS используется гиперфракционирование (дважды по 1,6 Гр) на ускорителе до кумулятивной дозы от 32 до 54 Гр (4).

Терапия при РМС-подобных опухолях с первичным отдаленным метастазированием

Первично диссеминированные РМС-подобные опухоли при использовании обычной химиотерапии имеют плохой прогноз (5-летняя бессобытийная выживаемость 20-30%). В этих случаях рекомендуется интенсивная ПХТ (4-6 препаратов, напр. блок CEVAIE в протоколе CWS-96). При хорошем ответе на химиотерапию показано проведение вторичного местного лечения (операция/облучение) первичной опухоли и метастазов. В настоящее время роль высокодозной химиотерапии с инфузией аутологичных гематопозитических стволовых клеток в качестве консолидации достигнутой ремиссии не выяснена и поэтому этот метод должен применяться только в рамках контролируемых исследований (5). В исследовании CWS-96 была сравнена эффективность интенсификации с двойной высокодозной химиотерапией (СУС/тиотепа и мельфалан/этопозид) и длительной (1 год) пероральной терапии (трофосфамид, идарубицин, этопозид). Не было выявлено преимуществ для группы, получавшей высокодозную ПХТ, в то время как в прогностически благоприятных подгруппах пероральная длительная терапия оказалась значимо эффективнее (7).

1. МОНИТОРИНГ И КАТАМНЕЗ

Исследования опухоли/первичного очага

Необходимые исследования:

Послойная визуализация первичного очага и областей метастазирования (легкие, ЦНС и др.), рентгенография легких, в сомнительных случаях – КТ грудной клетки.

Исследования, необходимые в отдельных случаях:

Сцинтиграфия скелета (особенно при альвеолярной гистологии)

Интервалы между исследованиям должны зависеть от времени постановки диагноза и окончания терапии.

Отсроченные исследования

Отсроченные исследования проводятся с целью выявления возможных последствий химио-, радиотерапии и хирургического вмешательства и, тем самым, помогают в своевременном выборе соответствующей терапии. Ниже перечислены возможные последствия противоопухолевой терапии и их причины:

нефрологические (нефропатии) – алкилирующие агенты, производные платины, облучение);

кардиологические (кардиомиопатии) – антрациклины, алкилирующие агенты, облучение);

поражение печени – операция, цитостатики, инфекции;

эндокринологические (задержка роста/полового созревания, бесплодие) – алкилирующие агенты, производные платины, облучение;

функциональные нарушения (неврологические или органические – нарушения слуха, функций легких, костно-мышечной системы, недержание) – производные платины, блеомицин, облучение, операция.

2. БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ.

В конце 2004 года было начато исследование II фазы для изучения эффективности инициальной (up-front) терапии, состоящей из двух блоков ПХТ с топотеканом и карбоплатином, при первично метастатической РМС (кооперативное исследование СМТ CWS-IV 2002, руководитель исследования проф. Т. Клингебиль). В рамках второй фазы исследования будет также изучена эффективность аллогенной трансплантации стволовых клеток и опухолевой вакцины на основе дендритных клеток в качестве режима консолидации.

Список литературы:

1. Carli M, Cecchetto G., Sotti G., Alaggio R., Stevens MCG. (2004) Soft Tissue Sarcomas In: Pediatric Oncology. R Pinkerton, PN Plowman, R Pieters (Eds), London. Arnold, 339-370
2. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, Breneman J, Qualman SJ, Wiener E, Wharam M, Lobe T, Webber B, Maurer HM, Donaldson SS (2001) Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol.;19:3091-3102
3. Cullinane C.J, Burchill SA, Squire JA, O'Leary JJ, Lewis IJ (2003), Paediatric Cancer, Molecular Biology and Pathology, Oxford University Press
4. Koscielniak E, Harms D, Henze G, Jurgens H, Gadner H, Herbst M, Klingebiel T, Schmidt BF, Morgan M, Knietig R, Treuner J (1999) Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. J Clin Oncol.17:3706-3719
5. Ladenstein R, O. Hartmann, E Koscielniak T. Philip (2004) Megatherapy with stem cell rescue in solid tumors. In: Pediatric Oncology. R Pinkerton, PN Plowman, R Pieters (eds). London Arnold, 538-569
6. Studienprotokolle der Cooperativen Weichteilsarkomstudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie CWS-96 und CWS 2002P, Studienleiter: Prof. Dr. Ewa Koscielniak, Prof. Dr.Thomas Klingebiel, CWS-Studienzentrale, Olgahospital Stuttgart, Postfach 10 36 52, 70031 Stuttgart.
7. Klingebiel T, Boos J, Beske F, Hallmen E, Int-Veen C, Dantonello T, Treuner J, Gadner H, Marky I, Kazanowska B, Koscielniak E (2008) Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy. Report of the HD CWS-96 trial. Ped Blood Cancer in print