

Т.В. Сергеева, Д.Ю. Качанов, А.В. Нечеснюк, Н.Н. Меркулов, С.Р. Талыпов, В.Ю. Рошин,  
Г.В. Терещенко, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАБДОМИОСАРКОМЫ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПО ПРОТОКОЛУ CWS GUIDANCE 2009

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, РФ



Рабдомиосаркома (РМС) является наиболее распространенной саркомой мягких тканей (СМТ) у детей. РМС мочевого пузыря (МП) составляет 15–20% от всех СМТ у детей. Терапия РМС с поражением МП требует мультидисциплинарного подхода для улучшения результатов лечения. Целью настоящей публикации явился анализ эффективности лечения пациентов с РМС МП по протоколу Немецкого общества детских гематологов/онкологов CWS guidance, версия 2009. Материалы и методы исследования: в исследование включены 11 пациентов с РМС МП, получавших терапию за период 2.2012–2.2018. Медиана возраста больных на момент постановки диагноза составила 27,3 мес (разброс 0,33–49,6 мес). Эмбриональная РМС составила 82% (9/11), альвеолярная РМС – 9% (1/11), веретенноклеточная РМС – 9% (1/11). Распределение пациентов согласно IRS: II (n=2, 18%), III (n=7, 64%), IV (n=2, 18%). С целью верификации диагноза проведены: биопсия – у 6/11 (55%), R1-резекция – у 2/11 (18%), R2-резекция – у 3/11 (27%) пациентов. Всем пациентам проведена химиотерапия в соответствии с группой риска, включая метрорномную терапию у пациентов с инициальными метастазами. Результаты: всем пациентам проведен локальный контроль: только оперативное лечение проведено у 2/11 (18%) пациентов, только лучевая терапия (ЛТ) – у 2/11 (18%), ЛТ и операция – 7/11 (64%), в т.ч. и брахитерапия (n=1). Second-look операция проведена 4/11 (36%) пациентам: 2 – резекция МП, 2 – цистэктомия. Медиана наблюдения за пациентами, которые живы на момент написания статьи, составила 32,8 мес (разброс 13,3–77,4 мес). Исход заболевания: 10/11 (91%) живы, 1/11 (9%) пациент умер после рецидива заболевания. 3-летняя общая и бессобытийная выживаемость составила 90,9±8,7%.

**Ключевые слова:** дети, рабдомиосаркома, мочевого пузыря, химиотерапия, хирургическое лечение, лучевая терапия, опухоли мочевого пузыря.

**Цит.:** Т.В. Сергеева, Д.Ю. Качанов, А.В. Нечеснюк, Н.Н. Меркулов, С.Р. Талыпов, В.Ю. Рошин, Г.В. Терещенко, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева. Результаты лечения рабдомиосаркомы мочевого пузыря по протоколу CWS guidance 2009. Педиатрия. 2019; 98 (4): 49–57.

T.V. Sergeeva, D.Y. Kachanov, A.V. Nechesnyuk, N.N. Merkulov, S.R. Talypov,  
V.Yu. Roshchin, G.V. Tereshchenko, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva

## RESULTS OF BLADDER RHABDOMYOSARCOMA TREATMENT UNDER CWS-GUIDANCE 2009 PROTOCOL

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most common soft tissue sarcoma (STS) in children. Bladder RMS is 15–20% of all STS in children. RMS therapy with bladder lesion requires a multidisciplinary approach to improve treatment outcomes. This article analyzes effectiveness of treatment of patients with bladder RMS according to the protocol of the German Society of Pediatric Hematologists/

### Контактная информация:

Сергеева Татьяна Валерьевна – врач детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Тел.: (495) 287-65-70, E-mail: clinoncology@gmail.com  
Статья поступила 1.06.19, принята к печати 20.07.19.

### Contact Information:

Sergeeva Tatyana Valeryevna – pediatric oncologist, Department of Clinical Oncology, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev  
Address: Russia, 117997, Moscow Samory Mashela str., 1  
Tel.: (495) 287-65-70, E-mail: clinoncology@gmail.com  
Received on Jun. 1, 2019, submitted for publication on Jul. 20, 2019.

**Oncologists CWS Guidance, version 2009. Materials and methods:** the study included 11 patients with bladder RMS who received therapy for the period of Feb.2012–Feb.2018. The median age of patients at the time of diagnosis was 27,3 months (range 0,33–49,6 months). Embryonal RMS was 82% (9/11), alveolar RMS – 9% (1/11), spindle cell RMS – 9% (1/11). Distribution of patients according to IRS: II (n=2, 18%), III (n=7, 64%), IV (n=2, 18%). In order to verify the diagnosis, a biopsy was performed in 6/11 (55%), R1 resection in 2/11 (18%) patients, R2 resection in 3/11 (27%) patients. All patients underwent chemotherapy in accordance with the risk group, including metronomic therapy in patients with initial metastases. Results: all patients underwent local control: only surgical treatment was performed in 2/11 (18%) patients, only radiation therapy (RT) – in 2/11 (18%) patients, RT and surgery – 7/11 (64%) including and brachytherapy (n=1). Second-look surgery was performed on 4/11 (36%) patients: 2 – MP resection, 2 – cystectomy. The median observation of patients who were alive at the time of writing this article was 32,8 months (range 13,3–77,4 months). Outcome of the disease: 10/11 (91%) are alive, 1/11 (9%) patient died after disease relapse. The 3-year overall and event-free survival is 90,9±8,7%.

**Keywords:** children, rhabdomyosarcoma, bladder, chemotherapy, surgical treatment, radiation therapy, urinary tract tumors.

**Quote:** T.V. Sergeeva, D.Y. Kachanov, A.V. Nechesnyuk, N.N. Merkulov, S.R. Talypov, V.Yu. Roshchin, G.V. Tereshchenko, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva. Results of bladder rhabdomyosarcoma treatment under CWS-guidance 2009 protocol. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 49–57.

Рабдомиосаркома (РМС) – наиболее распространенное злокачественное новообразование (ЗНО) среди сарком мягких тканей (СМТ) у детей и подростков в первые два десятилетия жизни [1]. В отличие от СМТ у взрослых с преимущественным поражением конечностей и брюшной полости, РМС у детей чаще всего локализуется в области головы и шеи (35%) и мочеполового тракта (25%). При локализации РМС в мочеполовом тракте наиболее часто описано поражение мочевого пузыря (МП), предстательной железы и паратестикулярной локализации, реже поражение матки и влагалища [2]. В 90% случаев РМС с поражением МП и простаты встречается эмбриональный гистологический тип. При этом РМС МП и простаты рассматривается как прогностически неблагоприятная топография по сравнению с другими локализациями РМС. Тактика локального контроля у пациентов с РМС МП за последние 3 десятилетия значительно изменилась. Если первоначально у большинства пациентов проводились калечащие органосохраняющие операции, то в настоящий момент тактика локального контроля направлена на максимальное сохранение МП. Лечение основано на мультимодальном подходе, включающем использование системной полихимиотерапии (ПХТ), лучевой терапии (ЛТ) и органосохраняющих операций.

В данной статье представлены результаты лечения пациентов, страдающих РМС мочеполовой системы с поражением МП, получавших лечение по протоколу Немецкого общества детских гематологов/онкологов CWS guidance, версия 2009 в условиях отделения клинической онкологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

#### Материалы и методы исследования

За период с февраля 2012 г. по февраль 2018 г. (72 мес) в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева в отделении клинической онкологии получал лечение

101 пациент, страдающий РМС, из них 11 (11%) с РМС МП. Критериями включения в настоящее исследование являлись: возраст от 0 до 10 лет, программная терапия по протоколу дизайна групп CWS – CWS guidance, версия 2009, гистологически верифицированный диагноз РМС, информированное согласие пациента или его законных представителей. В исследование были включены 11 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом РМС МП, получавших программную терапию. Все пациенты были обследованы и стратифицированы согласно стандартам протокола лечения СМТ CWS guidance, версия 2009. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Диагноз устанавливали на основании гистологического исследования ткани первичной опухоли. У пациентов с альвеолярной РМС проводили оценку реаранжировок гена *FOXO1* методом флуоресцентной гибридизации in situ (Fluorescence in situ hybridization – FISH).

Для стратификации пациентов на группы риска использовали критерии Европейской группы по оптимизации лечения СМТ у детей (European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group – EPSSG) и Немецкой группы по лечению СМТ у детей (Cooperative Weichteilsarkom Study – CWS) Немецкого общества детских онкологов (GPOH) [3]. Стратификацию пациентов на группы риска проводили согласно протоколу лечения, учитывая гистологический тип РМС, локализацию, инициальные размеры опухоли, возраст на момент постановки диагноза, постхирургическую стадию согласно Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS), наличие отдаленных метастазов и поражения регионарных лимфатических узлов (табл. 1 и 2).

При инициальной диагностике проводили сбор анамнестических данных, клиническое обследование, лабораторные, инструментальные методы исследования, гистологическое исследование, молекулярно-биологические методы исследования.

С целью определения анатомической локализации опухоли всем пациентам проводили магнитно-

## Критерии стратификации на группы риска

Гистологический вариант	Благоприятные	Эмбриональная, ботриодная и веретенчатая РМС
	Неблагоприятные	Альвеолярная РМС
Послеоперационная стадия (Группа по IRS)	I	Полное удаление опухоли (R0)
	II	Микроскопическая остаточная опухоль (R1)
	III	Макроскопическая остаточная опухоль (R2)
Локализация	Благоприятная	Орбита без инфильтрации костных структур Область головы/шеи непараменингеальной локализации Мочеполовая система (кроме МП и предстательной железы)
	Неблагоприятная	Орбита с распространением на костные структуры Область головы/шеи параменингеальной локализации Мочеполовая система (МП и предстательная железа) Конечности Другие локализации (грудная клетка, область таза, туловище)
Лимфоузлы	N0	Нет поражения регионарных лимфоузлов (клинически и гистологически)
	N1	Поражение регионарных лимфоузлов
Размеры опухоли, возраст пациента	Благоприятные	Возраст <10 лет и размеры опухоли ≤5 см
	Неблагоприятные	Возраст ≥10 лет и/или размеры опухоли >5 см

Таблица 2

## Статификация по группам риска

Группа риска	Под-группа	Гистология	IRS-стадия	Локализация	Поражение лимфоузлов	Размер опухоли и возраст
Низкая	A	Благоприятная	I	Любая	N0	Благоприятные
Стандартная	B	Благоприятная	I	Любая	N0	Неблагоприятные
	C	Благоприятная	II, III	Благоприятная	N0	Любые
	D	Благоприятная	II, III	Неблагоприятная	N0	Благоприятные
Высокая	E	Благоприятная	II, III	Неблагоприятная	N0	Неблагоприятные
	F	Благоприятная	II, III	Любая	N1	Любые
	G	Неблагоприятная	I, II, III	Любая	N0	Любые
Очень высокая	H	Неблагоприятная	II, III	Любая	N1	Любые

резонансную томографию (МРТ). Данный вид визуализации позволял определить инициальные размеры опухоли, взаимосвязь с окружающими органами и тканями. Стоит отметить, что МРТ-исследование проводили с наполненным МП (с учетом возраста пациентов чаще всего через уретральный катетер) как при инициальной диагностике, так и при динамическом наблюдении. Наполнение МП через уретральный катетер позволяло определить не только размеры опухоли, но и степень вовлечения стенок МП, определить протяженность опухоли и взаимосвязь с окружающими структурами, а именно отсутствие или наличие прорастания опухоли через стенку МП, распространение опухоли на уретру и предстательную железу (рис. 1).

Дополнительные обследования в объеме компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости, костномозговые пункции из 4 точек, остеосцинтиграфия с бисфосфонатами, мечеными  $^{99m}\text{Tc}$ , позволяли исключить метастатическое поражение других органов и систем.

Инициальную операцию с целью верификации диагноза проводили в объеме биопсии опухоли путем цистоскопии. Части пациентов с инициальным опера-



Рис. 1. МРТ-картина опухоли дна МП. Исследование проведено с наполненным МП через уретральный катетер.

тивным этапом в стационаре региона проживания проведена открытая биопсия путем лапаротомии, а также попытки удаления опухоли (R1/R2-резекция). Статус регионарных лимфатических узлов (л/у) оценивали по результатам инструментальных методов исследования.

Системную химиотерапию (ХТ) проводили всем пациентам согласно группе риска, в которую были стратифицированы больные, в объеме 9 курсов ПХТ. Пациенты с локализованной формой РМС получали терапию для групп низкого, стандартного, высокого и очень высокого риска. Пациенты с диссеминированной формой заболевания получали терапию в рамках

группы с инициальными метастазами с последующей метрономной терапией (МТ) [5, 6]. Подробно схемы лечения были описаны ранее [4].

После 3 курсов ПХТ проводили оценку ответа на проведенную терапию и определяли тактику локального контроля. Проведение МРТ позволяло оценить объем сокращения опухоли, взаимосвязь с окружающими органами и тканями. Повторные исследования в объеме КТ органов грудной клетки и брюшной полости, костно-мозговых пункций из 4 точек проводили у пациентов с выявленными метастатическими очагами на инициальном этапе, с целью определения санации очагов или оценки динамики со стороны метастатических очагов. Ультразвуковое исследование МП до и после микции с целью оценки остаточной мочи позволяло определить дисфункцию у пациентов с инициальным нарушением выделительной функции МП.

Тактику локального контроля определяли совокупностью факторов: возраст, объем инициального оперативного вмешательства, ответ на проведенную терапию, локализация опухоли, степень сохранения функции пораженного органа, резектабельность опухоли при условии сохранения функции МП. В случае сохранения функции МП предпочтение отдавалось проведению органосохранной терапии. Проведение отсроченного оперативного вмешательства (second-look операции), носящего органосохраняющий характер, рассматривалось у пациентов с отсутствием функции органа. ЛТ проводили в дозах, предусмотренных протоколом лечения, в суммарной очаговой дозе (СОД) 50,4 Гр. В случае, если радикальное хирургическое вмешательство требовало экстирпации МП, предпочтение отдавалось ЛТ.

Для хранения данных и проведения первичной обработки использовали базу данных в программе Excel Microsoft Office 2010. Статистический анализ проводили при помощи программы XLSTAT 2017 (Data Analysis and Statistical Solution for Microsoft Excel. Addinsoft, Paris, France, 2017). Для описания количественных данных использовали абсолютные значения признака и проценты, для описания количественных непрерывных данных – медиану и среднее арифметическое. Для оценки выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Для сравнения кривых использовали непараметрический log-rank критерий. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$  (двусторонний тест). Оценку выживаемости проводили по состоянию на 1.2019. Общую выживаемость (ОВ) оценивали как время, прошедшее с момента постановки диагноза РМС до смерти пациента от любых причин или до последнего наблюдения за больным. Бессобытийную выживаемость (БСВ) оценивали как время, прошедшее с момента постановки диагноза РМС до неблагоприятного события, под которым понимали прогрессию, рецидив (в случае достижения полного ответа), развитие вторичной злокачественной опухоли, смерть от любой причины, или даты последнего наблюдения за пациентом.

### Результаты

В исследование включены 11 пациентов с РМС МП. Медиана возраста больных на момент

постановки диагноза составила 27,3 мес (разброс 0,33–49,6 мес). У одного (9%) из 11 больных опухоль выявлена пренатально на 33-й неделе гестации. Соотношение М:Ж – 2,6:1.

Детальная характеристика группы пациентов с учетом пола, возраста, гистологического типа РМС, локализации первичной опухоли, классификации по системе TNM, клинической группы по IRS, локализации метастатического поражения, первичных размеров и объема первичной опухоли, объема инициальной и second-look операций, объема локального контроля, СОД ЛТ, исхода заболевания представлена в табл. 3.

В дебюте заболевания в клинической презентации преобладали симптомы затрудненного мочеиспускания у 6/11 (55%) пациентов, у 2/11 (18%) симптомы сопровождались болевым синдромом, у 3/11 (27%) отмечена макрогематурия, у 2/11 (18%) – инициально увеличение в объеме живота, у 1/11 (9%) – неконтролируемое мочеиспускание. У 9/11 (82%) пациентов выявлена РМС с поражением МП, у 1/11 (9%) пациента отмечено поражение МП и предстательной железы, у 1/11 (9%) – опухоль МП с распространением на уретру. При анализе размеров первичной опухоли на момент постановки диагноза у 8/11 (73%) пациентов размеры опухоли были более 5 см, у 3/11 (27%) – менее 5 см. Медиана объема первичной опухоли составила 127 мл (разброс 9–3120 мл). У одного пациента в данном исследовании были проявления нейрофиброматоза I типа – с рождения пятна на коже цвета «кофе с молоком» по всему телу, наличие глиом по данным МРТ, позитивный семейный анамнез.

С целью верификации диагноза попытка хирургического удаления опухоли была предпринята у 5/11 (45%) пациентов, из них объем оперативного вмешательства расценивали как R1-резекцию у 2/5 (40%) пациентов, R2-резекцию – у 3/5 (60%) пациентов. Стоит отметить, что данные операции проведены в региональных центрах. Инициальная операция в объеме биопсии опухоли проведена у 6/11 (55%) пациентов, из них у 4/6 (67%) проведена цистоскопия с биопсией, у 2/6 (33%) – открытая биопсия. На инициальном этапе терапии 3/11 (27%) пациентам потребовалось наложение эпицистостомы ввиду дисфункции МП, 1/11 (9%) пациенту потребовалось стентирование мочеточника ввиду наличия уретерогидронефроза (рис. 2).

Всем пациентам (100%) диагноз был установлен на основании гистологического исследования ткани первичной опухоли. При распределении по гистологическим подтипам РМС эмбриональная РМС составила 82% (9/11), альвеолярная РМС – 9% (1/11), веретенноклеточная РМС – 9% (1/11). При цитогенетическом исследовании перестройки гена *FOXO1* методом FISH у пациента с альвеолярной РМС обнаружено не было.

Распределение пациентов по клиническим группам согласно постоперационной классифи-

Пациенты с РМС МП, включенные в исследование

№	Пол	Возраст, мес*	Гистологический тип	Локализация	TNM	IRS	Метастазы	Размеры и объем первичной опухоли
1	м	17,9	эРМС	МП/таз	T2bN1M1	IV	Легкие, КМ, паховые л/у	59x49x74 мм (114 мл)
2	м	0,33	эРМС	МП	T1bN0M0	III	–	83x61x54 мм (142 мл)
3	м	21	эРМС	МП	T2bN0M0	II	–	141x135x109 мм (1078 мл)
4	м	17,8	аРМС FOXO1 отр.	МП	T2bN0M1	IV	Имплантационные метастазы по брюшине	110x72x165 мм (679,5 мл)
5	ж	27,3	эРМС	МП	T2aN0M0	III	–	41x32x38 мм (26 мл)
6	ж	22,8	эРМС	МП	T1aN0M0	III	–	24x29x25 мм (9 мл)
7	м	40,7	эРМС	МП/предстательная железа	T2bN0M0	III	–	53x65x71 мм (127 мл)
8	ж	29,2	эРМС	МП	T1aN0M0	III	–	30x0,06x20 мм (19 мл)
9	м	49,6	эРМС	МП/уретра	T2bN0M0	III	–	49x45x63 мм (72 мл)
10	м	41,4	верРМС	МП	T2bN0M0	II	–	200x200x150 мм (3120 мл)
11	м	35,3	эРМС	МП	T1bN0M0	III	–	60x60x90 мм (167 мл)

Продолжение таблицы 3

№	Объем инициальной операции	Объем ПХТ	Локальный контроль	Second-look операция	ЛТ, Гр	Период наблюдения, мес	Исход
1	R2-резекция	9 курсов +МТ	ЛТ+О	–	50,4	68,03	Жив, без события
2	Биопсия открытая	9 курсов	О	Цистпростатэктомия	–	77,03	Жив, без события
3	R1-резекция	9 курсов	О+ЛТ	–	41,6	13,3	Рецидив, смерть
4	Биопсия открытая	9 курсов +МТ	О	Резекция МП	–	77,4	Жив, без события
5	Биопсия	9 курсов	ЛТ	–	50,4	42,1	Жив, без события
6	Биопсия	9 курсов	ЛТ	–	50,4	39,57	Жив, без события
7	R2-резекция	9 курсов	ЛТ+О	–	50,4	30,1	Жив, без события
8	R2-резекция	9 курсов	ЛТ+О	–	50,4	29,43	Жив, без события
9	Биопсия	9 курсов	О+брахитерапия	Резекция МП и простаты	36	15,4	Жив, без события
10	R1-резекция	9 курсов	ЛТ+О	–	50,4	17,9	Жив, без события
11	Биопсия	9 курсов	ЛТ+О	Туморцистпростатэктомия	50,4	32,67	Жив, без события

эРМС – эмбриональная РМС, аРМС – альвеолярная РМС, верРМС – веретенноклеточная РМС, МП – мочевого пузыря, КМ – костный мозг, л/у – лимфатические узлы, ПХТ – полихимиотерапия, МТ – метронормальная терапия, О – операция; \*возраст на момент постановки диагноза.

кации IRS: II (n=2, 18%), III (n=7, 64%), IV (n=2, 18%). У 2/11 (18%) больных отмечалась диссе-

минированная форма РМС – у одного пациента метастазы были локализованы в легких, кост-

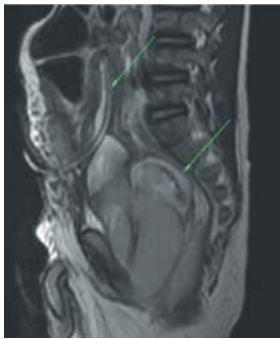


Рис. 2. Пациент с опухолью МП после наложения эпицистостомы. Стрелками указаны цистостомическая трубка и опухоль.

ном мозге и отдаленных лимфатических узлах; у другого пациента выявлены имплантационные метастазы по брюшине. Поражение регионарных лимфатических узлов не было отмечено ни у одного пациента.

Всем больным проведена ХТ в полном объеме (9 курсов) в соответствии с группой риска: 9/11 (82%) пациентов получали терапию для группы высокого риска, 2/11 (18%) – для группы с инициальными метастазами с последующей МТ. МТ проведена двум пациентам по схеме О-Тl/Е (трофосфамид, идарубицин, этопозид).

Локальный контроль проведен всем пациентам. В качестве локального контроля только оперативное лечение выполнено у 2/11 (18%) пациентов, только ЛТ – у 2/11 (18%), ЛТ и операция – 7/11 (64%), в т.ч. и брахитерапия у одного пациента. Стоит отметить, что пациенты, получавшие только ЛТ, на этапе локального контроля имели наименьший объем первичной опухоли (9 и 26 мл). ЛТ проведена 7/11 (64%) пациентам в СОД 50,4 Гр, 1/7 (14%) – внутритканевая брахитерапия в СОД 36 Гр (в условиях Университетской клиники г. Тюбинген, Германия). Медиана возраста на момент начала ЛТ составила 32,8 мес (разброс 26,3–55,4 мес). 6/7 (86%) пациентам ЛТ и брахитерапия проведена в процессе интенсивной терапии, 1/7 (14%) – на фоне МТ. Двум пациентам женского пола проведена овариопексия перед ЛТ. Second-look операция выполнена 4/11 (36%): двоим проведена экстирпация МП с формированием нецист, двоим – резекция МП.

Программная терапия завершена у всех пациентов (100%). Медиана наблюдения за пациентами, которые живы на момент написания статьи, составила 32,8 мес (разброс 13,3–77,4 мес). Исход заболевания: 10/11 (91%) живы, 1/11 (9%) пациент умер. На момент написания настоящей статьи 10/11 (91%) находятся под динамическим наблюдением без прогрессии/рецидива заболевания, у 1/11 (9%) больного отмечен рецидив с летальным исходом. Рецидив с канцероматозом по брюшине диагностирован у ребенка с генетической предрасположенностью к развитию РМС (нейрофиброматоз I типа) через 12 мес после окончания комплексного лечения,

включающего инициально R1-резекцию с последующей ПХТ и локальной ЛТ на область первичной опухоли. Следует отметить, что у 2/10 (20%) пациентов, находящихся под динамическим наблюдением, был заподозрен локальный рецидив: один пациент, получивший только ЛТ в качестве локального контроля, один пациент после комплексной терапии, включающей операцию и брахитерапию. При проведении дообследования, в т.ч. и биопсии подозрительных участков, рецидив заболевания не подтвердился.

3-летняя общая и бессобытийная выживаемость составила 90,9% (95% ДИ 73,9–100) (рис. 3). Количество пациентов в этом исследовании не позволило провести анализ выживаемости в различных группах риска.

### Обсуждение

РМС является наиболее распространенным ЗНО мягких тканей у детей и составляет 5–10% от всех солидных новообразований у детей [7]. Показатель заболеваемости РМС у детей 0–14 лет равен 0,45 на 100 тыс населения, при этом характерно бимодальное распределение по возрасту с пиком заболеваемости от 2 до 6 лет и от 15 до 19 лет [7]. Существует небольшое преобладание заболеваемости РМС у мужского пола с соотношением М:Ж – 1,5:1. Большинство случаев заболевания РМС является спорадическими, однако существуют генетические заболевания, при которых отмечена предрасположенность к развитию ЗНО: синдром Ли-Фраумени (мутация гена *p53*), синдром Беквита-Видемана, болезнь Реклингхаузена (мутация гена *NF1*), синдром Костелло, синдром Нунан, синдром Горлина (базально-клеточная карцинома), синдром Рубинштейна-Тейби [8]. Так, у одного из пациентов в данном исследовании выявлен нейрофиброматоз I типа с характерной клинической картиной (пятна на коже цвета «кофе с молоком», глиома зрительных нервов).

РМС МП и простаты составляет 25%, по некоторым источникам – 15–20% от всех слу-

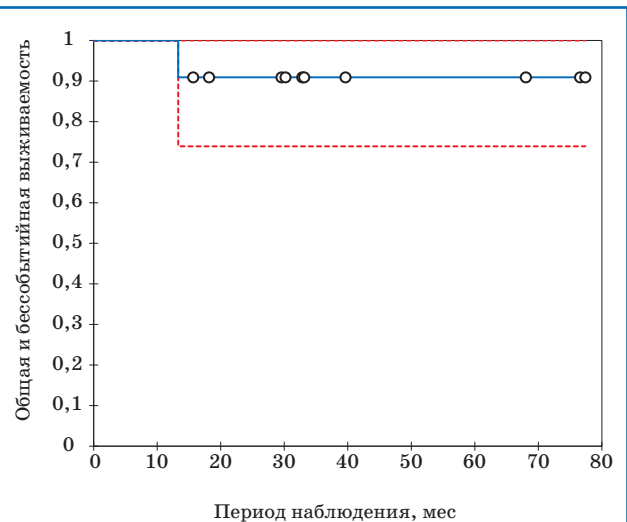


Рис. 3. Общая и бессобытийная выживаемость пациентов, страдающих РМС МП и включенных в исследование.

чаев РМС [9]. Поражение МП и предстательной железы – наиболее частая локализация РМС при поражении мочевого тракта. РМС МП и предстательной железы является прогностически неблагоприятной локализацией с показателями общей 5-летней выживаемости 84% [10]. Исследования международных кооперативных групп подтверждают положительные результаты лечения локализованной формы РМС, однако результаты лечения диссеминированной формы РМС остаются неудовлетворительными – общая выживаемость составляет 34% [11].

Тактика терапии РМС МП с внедрением мультидисциплинарного подхода значительно изменилась и направлена на сохранение органа поражения и минимизацию отдаленных последствий комплексной терапии с сохранением адекватных результатов локального и системного контроля.

Первоначальная тактика терапии заключалась в ранней агрессивной операции с экзентерацией органа поражения. Такой хирургический подход был несомненно связан с рядом осложнений и высокой летальностью [12]. В 1997 г. Michalkiewicz и соавт. проанализировали качество жизни у детей, перенесших органосохраняющие операции по поводу РМС мочевого тракта [12]. Ранние осложнения в послеоперационном периоде включали инфекционные процессы, абсцессы, свищи, нутритивную недостаточность. Поздние осложнения характеризовались развитием гидронефроза, кишечной непроходимости, пиелонефрита, свищей, стеноза уретры. В этом исследовании 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость составляла 77 и 69% соответственно, стоит отметить, что четко прослеживалась взаимосвязь показателей безрецидивной выживаемости с положительными краями резекции [12].

В первом протоколе Межгруппового исследования по РМС (Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies, IRS) IRS-I с 1972 по 1978 гг. использовалась инициальная резекция МП и простаты с опухолью с последующей ХТ с/без проведения ЛТ. Общая выживаемость составила 78% при сохранении МП всего у 23% пациентов [13]. В дальнейшем с внедрением мультидисциплинарного подхода прерогатива в хирургическом лечении была отдана более консервативным операциям. Для сравнения в исследовании IRS-IV (1993–1997 гг.) частота сохранения МП увеличилась до 63% при безрецидивной выживаемости 77% и при медиане наблюдения 6 лет [13].

Современные тенденции в выборе тактики терапии заключаются в менее агрессивном хирургическом лечении в целях сохранения и улучшения функционирования органа, не теряя при этом эффективность системного и локального контроля заболевания [10, 13]. Первичная резекция возможна при наличии опухоли маленьких размеров, возникающей в куполе МП без вовлечения зоны треугольника, однако в

большинстве случаев инициальное оперативное вмешательство носит характер биопсии, чаще путем цистоскопии, учитывая наибольшее количество пациентов с нерезектабельными опухолями на момент постановки диагноза [3]. В нашем исследовании у 7/11 (64%) установлена III стадия, кроме этого ни у одного пациента на первом этапе не выполнено микроскопически полное удаление опухоли (R0).

Преимущества мультимодального подхода при терапии РМС МП были показаны в исследованиях кооперативных групп Северной Америки и Европы. В протоколах Детской онкологической группы в Северной Америке (Children's Oncology Group, COG) системный контроль осуществляется согласно группе риска, в которую стратифицируется пациент. Стандартным режимом ПХТ для пациентов с РМС в протоколах COG является режим VAC (винкристин, актиномицин Д, циклофосфамид). Тактика локального контроля определяется ответом на ПХТ. Оперативное вмешательство в объеме second-look операции и экстирпации МП рассматривается, например, при отсутствии функционирования органа поражения. ЛТ проводится всем пациентам с остаточной опухолью в СОД 45–50 Гр.

Европейские кооперативные группы имеют другой взгляд на тактику локального контроля у пациентов, страдающих РМС МП [10]. Тактика, направленная на сохранение органа, присутствует, однако пациенты с остаточной опухолью рассматриваются как кандидаты на проведение second-look операции с целью возможного отказа от ЛТ для минимизации отдаленных эффектов. ЛТ рассматривается у пациентов, не достигших полного ответа на фоне системной ХТ в сочетании с оперативным этапом лечения. В режимах ПХТ в европейских протоколах в качестве базисного алкилирующего агента применяется ифосфамид. Международный анализ результатов лечения пациентов с РМС МП, получавших терапию по протоколам кооперативных групп Северной Америки и Европы, продемонстрировал более высокий риск развития рецидива заболевания у пациентов, получавших лечение в рамках европейских рекомендаций, однако различий в показателях общей выживаемости отмечено не было [10].

Внедрение современных схем ПХТ позволило в ряде случаев отойти от проведения калечащих операции, не теряя эффективности локального контроля путем проведения дистанционной ЛТ. Однако ЛТ на область МП несет за собой ряд осложнений. При этом постлучевые эффекты можно разделить на ранние и поздние. Ранние осложнения обратимы и характеризуются воспалительным ответом слизистой оболочки МП, в то время как поздние осложнения являются перманентными как следствие фиброза стенки МП, приводящего к дисфункции мочевого сфинктера, гематурии, снижению объема МП, нарушению выделительной функции.

Пациенты, включенные в настоящее исследование, получали терапию по протоколу CWS-guidance, версии 2009, основу которого составляет ПХТ с использованием ифосфамида. При определении тактики и объема локального контроля учитывали прогностические факторы, влияющие на исход заболевания при РМС мочевого тракта, такие как размеры и локальное распространение опухоли, наличие инвазии (Т-профиль в системе TNM) в окружающие органы и ткани, гистологический тип РМС и наличие метастатического поражения других органов и систем [10]. Экстирпация МП потребовалась только 2 из 11 пациентов (18,1%) за счет более широкого применения дистанционной ЛТ.

Следует отметить, что в настоящее время существуют современные методы ЛТ, направленные на минимизацию постлучевых эффектов, такие как ЛТ с модулированной интенсивностью (Intensity-modulated radiation therapy, IMRT), протонная терапия и брахитерапия [14]. Брахитерапия и протонная терапия являются методами, направленными на снижение радиационной нагрузки на здоровые органы и ткани и, следовательно, снижение частоты лучевых осложнений. Положительный эффект внутритканевой брахитерапии заключается в возможности подведения высокой дозы облучения с наименьшей зоной воздействия на окружающие здоровые ткани [15]. Брахитерапия, как правило, проводится в сочетании с частичной простатэктомией или частичной цистпростатэктомией. Убедительные данные продемонстрировали в своем исследовании Martelli и соавт. при проведении анализа результатов брахитерапии на область предстательной железы и шейки МП с 5-летней выживаемостью, составившей 92% [16]. Протонная терапия имеет преимущества в снижении лучевой нагрузки для близлежащих структур и сохранении функции органа в сравнении с IMRT [16, 17]. В нашей когорте пациентов

лишь одному больному проведена брахитерапия.










Полученные в настоящем исследовании показатели 3-летней общей выживаемости и безсобытийной выживаемости свидетельствуют о высокой эффективности программной мульти-модальной терапии по протоколу CWS-guidance, что позволяет транслировать данный опыт в другие клиники РФ. Тем не менее, необходимо подчеркнуть, что требуется более длительное наблюдение за пациентами для оценки функциональных исходов лечения, включая отдаленные эффекты ЛТ.

### Заключение

Терапия пациентов, страдающих РМС МП, требует мультидисциплинарного взаимодействия с целью улучшения результатов лечения. Объем проводимого локального контроля определяется возрастом, распространением опухолевого процесса, ответом на ПХТ и уродинамическими нарушениями. Органосохранные операции, направленные на сохранение функции МП при условии проведения ЛТ на область поражения, не ухудшают показатели общей и бессобытийной выживаемости у пациентов с РМС с поражением МП, что позволяет сохранить качество жизни у таких пациентов.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Sergeeva T.V.  0000-0003-0621-191X  
 Kachanov D.Y.  0000-0002-3704-8783  
 Nechesnyuk A.V.  0000-0002-2537-6157  
 Merkulov N.N.  0000-0003-0404-6420  
 Talypov S.R.  0000-0002-5308-6544  
 Roshchin V.Y.  0000-0002-9375-7517  
 Tereshenko G.V.  0000-0001-7317-7104  
 Shamanskaya T.V.  0000-0002-3767-4477  
 Varfolomeeva S.R.  0000-0001-6131-1783

### Литература

1. Ferrari A, Sultan I, Huang TT, Rodriguez-Galindo C, Shehadeh A, Meazza C, Ness KK, Casanova M, Spunt SL. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database. *Pediatr. Blood Cancer*. 2011; 57 (6): 943–949. Epub. 2011 Jul 25. doi: 10.1002/psc.23252
2. Harel M, Ferrer FA, Shapiro LH, Makari JH. Future directions in risk stratification and therapy for advanced pediatric genitourinary rhabdomyosarcoma. *Urol. Oncol*. 2016; 34 (2): 103–115. Epub 2015 Oct 28. Review. doi: 10.1016/j.urolonc. 2015.09.013
3. CWS-guidance for risk adapted treatment of soft tissue sarcoma (STS) and soft tissue tumours in children, adolescents, and young adults. Pis E, Koscielniak, T. Klingebiel. [https://www.kinderkrebsinfo.de/health\\_professionals/clinical\\_trials/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/cws\\_guidance/index\\_eng.html](https://www.kinderkrebsinfo.de/health_professionals/clinical_trials/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/cws_guidance/index_eng.html)
4. Сергеева Т.В., Качанов Д.Ю., Нечеснюк А.В., Грачев Н.С., Телешова М.В., Роцин В.Ю., Терещенко Г.В., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р. Результаты лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации по протоколу CWS-2009. *Педиатрия*. 2018; 97 (4): 89–99.
5. Klingebiel T, Boos J, Beske F, Hallmen E, Int-Veen C, Dantonello T, Treuner J, Gadner H, Marky I, Kazanowska B, Koscielniak E. Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr. Blood Cancer*. 2008; 50 (4): 739–745. doi: 10.1002/psc.21494
6. Bisogno G, De Salvo GL, Bergeron C, Jenney M, Merks J, Minard-Colin V, Orbach D, Glosli H, Chisholm J, Casanova M, Gallego Melcon S, Ferrari A. Maintenance low-dose chemotherapy in patients with high-risk (HR) rhabdomyosarcoma (RMS): A report from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). Late breaking abstract presentation at: 2018 ASCO Annual Meeting; June 1–5, 2018; Chicago, IL: 6/3/2018 12:04:37 PM.
7. Miller RW, Young JL, Jr, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer*. 1995; 75: 395–405. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950101\)75:1+<395::AID-CNCR2820751321>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950101)75:1+<395::AID-CNCR2820751321>3.0.CO;2-W)
8. Parham DM, Barr FG. Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. *Adv. Anat. Pathol*. 2013; 20 (6): 387–397. doi: 10.1097/PAP.0b013e3182a92d0d
9. Crist W, Gehan EA, Ragab A, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, Hammond D, Hays DM, Herrmann J, Heyn R. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J. Clin. Oncol*. 1995; 13: 610–630. doi: 10.1200/JCO.1995.13.3.610
10. Rodeberg DA, Anderson JR, Arndt CA, Ferrer FA, Raney RB, Jenney ME, Brecht IB, Koscielniak E, Carli M, Bisogno G, Oberlin O, Rey A, Ullrich F, Stevens MC, Meyer WH. Comparison of outcomes based on treatment algorithms for rhabdomyosarcoma of the bladder/prostate: combined results from the Children's Oncology Group, German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study, Italian Cooperative Group, and International Society of Pediatric Oncology Malignant Mesenchymal Tumors Committee. *Int. J. Cancer*. 2011; 128 (5): 1232–1239. doi: 10.1002/ijc.2544



11. Wu HY, Snyder HM 3rd, Womer RB. Genitourinary rhabdomyosarcoma: which treatment, how much, and when? J. Pediatr. Urol. 2009; 5 (6): 501–506. doi: 10.1016/j.jpuro.2009.06.011

12. Michalkiewicz EL, Rao BN, Gross E, Luo X, Bowman LC, Pappo AS, Kaste SC, Hudson MM, Greenwald CA, Jenkins JJ, Pratt CB. Complications of pelvic exenteration in children who have genitourinary rhabdomyosarcoma. J. Pediatr. Surg. 1997; 32 (9): 1277–1282. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(97\)90301-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(97)90301-8)

13. Ferrer FA, Isakoff M, Koyle MA. Bladder/prostate rhabdomyosarcoma: past, present and future. J. Urol. 2006; 176 (4) (Pt. 1): 1283–1291. doi: 10.1016/j.juro.2006.06.019

14. Gosiengfiao Y, Reichel J, Waltherhouse D. What is new in rhabdomyosarcoma management in children? Paediatr. Drugs. 2012; 14 (6): 389–400. doi: 10.2165/11599440-000000000-00000

15. Chargari C, Martelli H, Guérin F, Bacorro W, de

Lambert G, Escande A, Minard-Colin V, Dumas I, Deutsch E, Haie-Meder C. Pulsed-dose rate brachytherapy for pediatric bladder prostate rhabdomyosarcoma: Compliance and early clinical results. Radiother. Oncol. 2017; 124 (2): 285–290. doi: 10.1016/j.radonc.2017.07.010

16. Martelli H, Haie-Meder C, Branchereau S, Franchi-Abella S, Ghigna MR, Dumas I, Bouvet N, Oberlin O. Conservative surgery plus brachytherapy treatment for boys with prostate and/or bladder neck rhabdomyosarcoma: a single team experience. J. Pediatr. Surg. 2009; 44 (1): 190–196. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.10.040

17. Cotter SE, Herrup DA, Friedmann A, Macdonald SM, Pieretti RV, Robinson G, Adams J, Tarbell NJ, Yock TI. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity-modulated radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011; 81 (5): 1367–1373. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1989

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-57-62  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-57-62>

Н.П. Котлукова<sup>1</sup>, И.М. Мосин<sup>2,3</sup>, Н.К. Константинова<sup>1</sup>, Т.Р. Лаврова<sup>3</sup>,  
И.М. Османов<sup>3</sup>, Е.Ю. Гавеля<sup>4</sup>, Т.С. Бельшева<sup>5</sup>

## МЛАДЕНЧЕСКИЕ ГЕМАНГИОМЫ ПАРАОРБИТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ: ОПЫТ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕСЕЛЕКТИВНЫМ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОМ ПРОПРАНОЛОЛОМ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; <sup>2</sup>ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ; <sup>3</sup>ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ;  
<sup>4</sup>ЦНИИС и ЧЛХ МЗ РФ; <sup>5</sup>НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, РФ



Авторы оценивали эффективность и безопасность лечения пропранололом 33 детей с инфантильными гемангиомами параорбитальной области. К моменту начала терапии половина пациентов требовала срочного офтальмологического вмешательства. Обследование и лечение проводили в отделении кардиологии многопрофильного детского стационара. В базисное обследование, помимо офтальмологического, были включены холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) и УЗИ сосудов гемангиомы. Средняя продолжительность лечения определялась показателями линейной скорости кровотока по данным УЗИ и составила в среднем 12,8 мес. Через 3 мес от начала терапии, по данным ХМ-ЭКГ, у всех детей снижалась среднесуточная частота сердечных сокращений на 8% (Me 120±9,11 в мин). У одного ребенка, по данным ХМ-ЭКГ, выявлена асистолия 18,362 с, сопровождавшаяся синкопальным состоянием. По результатам динамического ХМ-ЭКГ корректировали дозу препарата. У всех детей лечение было успешным. Повторное офтальмологическое обследование не выявило нарушений зрения ни у одного ребенка. Для устранения остаточных явлений применяли лазерную коррекцию.

**Ключевые слова:** инфантильные гемангиомы параорбитальной области, консервативное лечение пропранололом, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ультразвуковое исследование сосудов гемангиом.

**Цит.:** Н.П. Котлукова, И.М. Мосин, Н.К. Константинова, Т.Р. Лаврова, И.М. Османов, Е.Ю. Гавеля, Т.С. Бельшева. Младенческие гемангиомы параорбитальной области: опыт консервативного лечения неселективным бета-адреноблокатором пропранололом. Педиатрия. 2019; 98 (4): 57–62.

### Контактная информация:

Котлукова Наталья Павловна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1  
Тел.: (495) 936-93-74, E-mail: natali130@yandex.ru  
Статья поступила 18.04.19, принята к печати 20.06.19.

### Contact Information:

Kotlukova Natalia Pavlovna – MD., prof. of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University  
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1  
Tel.: (495) 936-93-74, E-mail: natali130@yandex.ru  
Received on Apr. 18, 2019, submitted for publication on Jun. 20, 2019.