

нией вследствие врожденного дефекта иммунной системы будут нуждаться или в пожизненной иммуносупрессивной терапии, или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Наш опыт показывает, что в 1-й линии терапии АИГА у детей с тепловыми агглютинами целесообразно использовать ГКС, во 2-й – ритуксимаб или ММ. При СФЭ использование ГКС ока-

зывается малоэффективным и, скорее всего, не является целесообразным.

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

**Источник финансирования:** авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

## Литература

1. Кузьминова Ж.А., Сметанина Н.С. Аутоиммунная гемолитическая анемия: Современная диагностика и терапия. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15 (3): 5–11.
2. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. on behalf of the British Society for Haematology. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Br. J. Haematol. 2017; 176: 395–411.
3. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. Br. J. Haematol. 2005; 132: 125–137.
4. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat M.Q., Michel G, Bertrand Y, Bader-Meunier B, Robert A, Nelken B, Gandemer V, Savel H, Stephan J, Fouyssac F, Jeanpetit J, Thomas C, Rohrllich P, Baruchel A, Fischer A, Chêne G, Perel Y. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. Haematologica. 2011; 96 (5): 655–663.
5. Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. Blood. 2014; 124 (15): 2337–2344.
6. Teachy DT, Manno CS, Aksom KM, Andrews T, Choi JK, Greenbaum BH, McMann JM, Sullivan KE, Travis SF, Grupp SA. Unmasking Evans syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Blood. 2005; 105 (6): 2443–2448.
7. Junjie Fan, Hailong He, Wenli Zhao, Yi Wang, Jun Lu, Jie Li, Jianqin Li, Peifang Xiao, Ye Lu, Yihuan Chai, Shaoyan Hu. Clinical Features and Treatment Outcomes of Childhood Autoimmune Hemolytic Anemia: A Retrospective Analysis of 68 Cases. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2016; 38 (2): e50–e55.
8. Sankaran J, Rodriguez V, Jacob EK, Kreuter JD, Go RS. Autoimmune Hemolytic Anemia in Children: Mayo Clinic Experience. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2016; 38 (3): e120–e124.
9. Naithani R, Agrawal N, Mahapatra M, Kumar R, Pati HP, Choudhry VP. Autoimmune hemolytic anemia in children. Pediatr. Hematol. Oncol. 2007; 24: 309–315.
10. Tanraway AAG, Al-Tawil MM. Spectrum and outcome of autoimmune hemolytic anemia in children: single-center experience in 10 years. Egypt. J. Hematol. 2014; 39 (1): 20–24.
11. Wolowicz M, Adamowicz-Salach A, Gołębiewska-Staroszczyk S, Demkow U, Skrzyżczak-Pamięta M, Michalewska B, Matysiak M. Autoimmune hemolytic anemia in children during 2004–2014 in the Department of Pediatrics, Hematology and Oncology, Warsaw Medical University. Pol. Ann. Med. 2015; 22: 119–123.
12. Shetty SK, Joshi SS, Shenoy VM, Shetty SB. Autoimmune hemolytic anemia: an interesting presentation and review of literature. IJBR. 2013; 4 (7): 355–357.
13. Go RS, Winters J, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. Blood. 2017; 129 (22): 2971–2978.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-89-99  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-89-99>

Т.В. Сергеева, Д.Ю. Качанов, А.В. Нечеснюк, Н.С. Грачев, М.В. Телешова,  
В.Ю. Роцин, Г.В. Терещенко, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАБДОМИОСАРКОМЫ ПАРАМИНИНГЕАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПО ПРОТОКОЛУ CWS-2009

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



Рабдомиосаркома (РМС) является наиболее распространенной саркомой мягких тканей детского возраста, при этом на случаи параменингеальной (ПМ) локализации приходится 15–20% от всех случаев РМС. ПМ-расположение РМС рассматривается как прогностически неблаго-

### Контактная информация:

Сергеева Татьяна Валерьевна – врач детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
Тел.: (495) 287-65-70,  
E-mail: clinoncology@gmail.com  
Статья поступила 24.01.18,  
принята к печати 6.06.18.

### Contact Information:

Sergeeva Tatyana Valeryevna – a pediatric oncologist of Clinical Oncology Department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev  
Address: Russia, 117997, Moscow, Samora Mashel str., 1  
Tel.: (495) 287-65-70,  
E-mail: clinoncology@gmail.com  
Received on Jan. 24, 2018,  
submitted for publication on Jun. 6, 2018.

приятное. Современная терапия РМС основана на проведении программного комбинированного и комплексного лечения, включающего системную полихимиотерапию (ПХТ), лучевую терапию (ЛТ) и хирургическое лечение. Целью настоящей публикации явился анализ выполнимости и эффективности лечения пациентов с РМС ПМ-локализации по протоколу Немецкого общества детских гематологов/онкологов CWS-2009. В исследование включены 13 пациентов (7 мальчиков, 6 девочек), страдающих РМС ПМ-локализации, с медианой возраста 52,6 мес (разброс 6,7–107,1 мес). У 3 (23%) пациентов первичная локализация опухоли – носоглотка, 3 (23%) – крылонёбная и подвисочная ямки, 2 (15%) – среднее ухо, один (8%) – крылонёбная ямка, один (8%) – придаточные пазухи носа, 3 (23%) – одновременное распространение опухоли в носоглотку, ротоглотку, придаточные пазухи носа. 7 (54%) из 13 пациентов на момент постановки диагноза не имели отдаленных метастазов (клиническая группа по IRS III). Все пациенты (n=13, 100%) получали ПХТ по протоколу CWS-2009. Локальный контроль проведен 12/13 (92%) пациентам. Локальный контроль включал проведение только ЛТ у 9/13 (69%) пациентов, ЛТ и хирургического лечения – у 3/13 (23%) больных. 3-летняя общая выживаемость составила 82±11,6%. 3-летняя бессобытийная выживаемость была равна 74±13,2%.

**Ключевые слова:** рабдомиосаркома, лучевая терапия, дети, опухоли головы и шеи.

**Цит.:** Т.В. Сергеева, Д.Ю. Качанов, А.В. Нечеснюк, Н.С. Грачев, М.В. Телешова, В.Ю. Рошин, Г.В. Терещенко, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева. Результаты лечения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации по протоколу CWS-2009. *Педиатрия*. 2018; 97 (4): 89–99.

*T.V. Sergeeva, D.Y. Kachanov, A.V. Nechesnyuk, N.S. Grachev, M.V. Teleshova, V.Yu. Roshchin, G.V. Tereshchenko, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva*

## RESULTS OF RHABDOMYOSARCOMA WITH PARAMENINGEAL LOCALIZATION TREATMENT ACCORDING TO CWS-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 childhood, while cases of parameningeal (PM) localization were 15–20% of all RMS cases. PM localization is considered as prognostically unfavorable. Modern RMS therapy is based on a programmed combined and complex treatment, including systemic polychemotherapy (PCT), radiation therapy (RT), and surgical treatment. The aim of this publication was to analyze the feasibility and efficacy treatment of patients with PM localized RMS according to the protocol of the German Society of Pediatric Hematologists/Oncologists CWS-2009. The study included 13 patients (7 boys, 6 girls) with PM localized RMS, with a median age of 52,6 months (range 6,7–107,1 months). In 3 (23%) patients, the primary site of the tumor is the nasopharynx, 3 (23%) – the pterygopalatine and infratemporal fossa, 2 (15%) – the middle ear, one (8%) – pterygopalatine fossa, one (8%) – nose paranasal sinuses, 3 (23%) – simultaneous spread of the tumor to nasopharynx, oropharynx, paranasal sinuses. 7 (54%) of 13 patients at the time of diagnosis did not have distant metastases (clinical group for IRSIII). All patients (n=13, 100%) received PCT according to CWS-2009 protocol. Local control was performed on 12/13 (92%) patients. Local control included only RT in 9/13 (69%) patients, RT and surgical treatment in 3/13 (23%) patients. The 3-year overall survival was 82±11,6%. The 3-year event-free survival was 74±13,2%.

**Keywords:** rhabdomyosarcoma, radiotherapy, children, head and neck tumors.

**Quote:** T.V. Sergeeva, D.Y. Kachanov, A.V. Nechesnyuk, N.S. Grachev, M.V. Teleshova, V.Yu. Roshchin, G.V. Tereshchenko, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva. Results of rhabdomyosarcoma with parameningeal localization treatment according to CWS-2009 protocol. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 89–99.

Рабдомиосаркома (РМС) является наиболее распространенной саркомой мягких тканей (СМТ) детского возраста [1]. РМС параменингеальной (ПМ) локализации составляет 15–20% от всех РМС [2] и встречается в 40% РМС головы и шеи [3]. ПМ-расположение РМС является прогностически неблагоприятным в сравнении с другими локализациями РМС [1, 2]. Ранняя диагностика РМС ПМ-локализации затруднена ввиду

отсутствия специфической клинической презентации. Локализация первичной опухоли при ПМ РМС и гистологический тип РМС коррелируют с прогнозом заболевания. Современные подходы к терапии ПМ РМС заключаются в мультимодальном взаимодействии [4]. Анатомически сложная локализация опухоли в глубоких структурах черепа при РМС ПМ-локализации приводит к невозможности проведения адекватного хирур-

гического лечения, что подчеркивает важность лучевой терапии (ЛТ) и системной полихимиотерапии (ПХТ) у таких пациентов.

Следует отметить, что в РФ отсутствуют единые стандарты лечения пациентов с СМТ. Различные центры используют оригинальные зарубежные или адаптированные программы терапии, при этом информация об эффективности подобного лечения достаточно ограничена. В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ с 2012 г. внедрена в клиническую практику терапия пациентов с СМТ по протоколу Немецкого общества детских гематологов и онкологов CWS Guidance 2009. Одним из преимуществ данного подхода является его воспроизводимость в большинстве центров РФ, что в свою очередь позволяет осуществлять этапное оказание медицинской помощи детям с СМТ.

В данной статье представлены результаты лечения пациентов, страдающих РМС ПМ-локализации, получавших лечение по протоколу CWS-2009 в условиях отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

#### Материалы и методы исследования

За период 2.2012–12.2016 (48 мес) 24 пациента с РМС ПМ-локализации получали лечение в отделении клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Критериями включения в настоящее исследование являлись: возраст младше 10 лет на момент постановки диагноза, гистологически верифицированный диагноз РМС и программная терапия заболевания согласно протоколу лечения СМТ CWS-2009, одобренному этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и при наличии информированного согласия родителей. В исследование были включены 13 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом РМС ПМ-локализации, получавшие программную терапию по протоколу CWS-2009. Согласно данным критериям из исследования были исключены пациенты старше 10 лет (n=3), с недифференцированной саркомой (n=1), пациенты, получавшие индукционную терапию в другом центре (n=3), пациенты, получавшие непрограммную терапию (n=3), пациенты, получавшие противорецидивную терапию (n=2) на этапе госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Инициальный объем исследования включал в себя: физикальный осмотр с оценкой расположения первичной опухоли и наличия лимфаденопатии. В план первичного обследования пациентов с ПМ РМС включали осмотр невролога, окулиста и оториноларинголога с целью выявления неврологической симптоматики с акцентом на поражение черепных нервов, оценки зрения и слуха. Лабораторные исследования включали общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), коагулограмму, общеклинический анализ мочи. С целью выявления анатомической локали-

зации, оценки размеров и объема первичной опухоли, наличия интракраниального распространения, эрозий костей основания черепа, а также оценки вовлечения регионарных лимфатических узлов (л/у) выполняли магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную томографию (КТ) головы и шеи с внутривенным контрастным усилением. С целью определения распространенности опухолевого процесса выполняли костномозговую пункцию из 4 точек, остеосцинтиграфию с бифосфонатами, мечеными  $^{99m}\text{Tc}$ , КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастным усилением. Люмбальную пункцию выполняли пациентам при наличии интракраниального распространения опухоли и/или симптомов поражения черепных нервов. Поражение регионарных л/у устанавливали на основании клинико-рентгенологических данных и/или гистологического исследования удаленных л/у. Поражение регионарного лимфатического коллектора подтверждали путем открытой биопсии л/у шеи на стороне поражения или биопсии л/у шеи с двух сторон при срединном расположении опухоли с последующим гистологическим исследованием.

Диагноз устанавливали на основании гистологического исследования ткани первичной опухоли. Согласно классификации опухолей мягких тканей и костей ВОЗ, переизданной в 2013 г., выделяют следующие гистологические варианты РМС: альвеолярный, эмбриональный, веретенчаточный и плеоморфный [5]. 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 Weichteil sarkom Study – CWS) Немецкого общества детских онкологов (GPOH). При этом учитывали гистологический вариант, постоперационную стадию согласно Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) и классификацию по TNM, локализацию первичной опухоли, вовлечение регионарного лимфатического коллектора в опухолевый процесс, размер первичной опухоли, возраст, а также наличие отдаленных метастазов в других органах и тканях (табл. 1 и 2). Согласно данным критериям пациенты с локализованной формой РМС получали терапию для групп низкого, стандартного, высокого и очень высокого риска (табл. 3). Пациенты с диссеминированной формой заболевания получали терапию для группы пациентов с инициальными метастазами с последующей метрорномной терапией (MT). Объем ПХТ включал проведение суммарно 9 курсов с комбинацией химиопрепаратов эффективных в отношении РМС. Пациенты группы низкого риска получали терапию по схеме VA (винкристин, актиномицин Д), группы стандартного и высокого риска – по схеме IVA (ифосфамид, винкристин, актиномицин Д), группы очень высокого риска – по схеме IVAD (ифосфамид, винкристин, актиномицин Д, доксорубин) и пациенты группы с инициальными метастазами получали терапию по схеме CEVAIE

## Критерии стратификации на группы риска

Гистологический вариант	Благоприятный	Эмбриональная, ботриодная и веретенчатая РМС
	Неблагоприятный	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 мочевого пузыря и предстательной железы)
	Неблагоприятная	Орбита с распространением на костные структуры Область головы/шеи ПМ-локализации Мочеполовая система (мочевой пузырь и предстательная железа) Конечности Другие локализации (грудная клетка, область таза, туловище)
Лимфоузлы	N0	Нет поражения регионарных л/у (клинически и гистологически)
	N1	Поражение регионарных л/у
Размеры опухоли, возраст пациента	Благоприятная	Возраст <10 лет и размеры опухоли ≤5 см
	Неблагоприятная	Возраст ≥10 лет и/или размеры опухоли >5 см

Таблица 2

## TNM-классификация опухолей до начала лечения

Т – первичная опухоль	
T0	Нет признаков первичной 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 первичной опухоли
N – лимфатические узлы	
N0	Нет признаков вовлечения л/у
N1	Есть признаки вовлечения л/у
Nx	Нет информации о вовлечении л/у
M – Метастазы	
M0	Нет признаков метастазов и вовлечения нерегионарных л/у
M1	Признаки отдаленных метастазов или вовлечения нерегионарных л/у
Mx	Нет информации о метастазах

(карбоплатин, эпурибидин, винкристин, актиномицин Д, ифосфамид, этопозид) с последующей МТ.

В рамках протокола CWS-2009 предусмотрена схема МТ с использованием комбинации химиопрепаратов трифосфамид, идарубидин, этопозид (О-Т1/Е). Пациенты группы с инициальными метастазами получали терапию по схеме О-Т1/Е в рамках протокола CWS-2009 в объеме 8 курсов ПХТ. С начала 2015 г. схема МТ в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была изменена на комбинацию химиопрепаратов винорельбин/циклофосфамид, применяющейся в протоколах Европейской группы по оптимизации лечения СМТ у детей [6] и обладающей лучшей переносимостью. Изменение схемы лечения объяснялось неудовлетворительной переносимостью режима О-Т1/Е с проявлением высокой миелотоксичности и эметогенного эффекта, требующие стационарного сопровождения пероральной терапии.

Локальный контроль включал проведение ЛТ и хирургического удаления опухоли, а также комбинацию ЛТ и операции. Хирургическое лечение рассма-

тривалось на этапе постановки диагноза при возможности проведения адекватного удаления опухоли в объеме R0-резекции. В случае невозможности выполнения инициального хирургического вмешательства в объеме R0-резекции предпочтение отдавали открытой биопсии опухоли с последующим рассмотрением возможности выполнения отсроченного оперативного вмешательства (second-look операции), при этом операция не должна была носить калечащий характер. Сроки, объем и дозы ЛТ определяли результатами контрольного обследования после 3 курсов ПХТ, а также возрастом пациента. Предписанные протоколом дозы ЛТ в зависимости от локализации указаны в табл. 4. У детей в возрасте младше 3 лет решение о проведении локальной ЛТ принималось консилиумом специалистов. ЛТ на область пораженного регионарного лимфатического коллектора проводили вне зависимости от гистологии и ответа на ПХТ, доза облучения составляла 41,4 Гр, дополнительный буст в дозе 9 Гр проводили на лимфатический коллектор при отсутствии динамики со стороны пораженных л/у

## Стратификация по группам риска

Группа риска	Под-группа	Гистология	IRS-стадия	Локализация	Поражение л/у	Размер опухоли и возраст
Низкая	A	Благоприятная	I	Любая	N0	Благоприятный
	B	Благоприятная	I	Любая	N0	Неблагоприятный
Стандартная	C	Благоприятная	II, III	Благоприятная	N0	Любой
	D	Благоприятная	II, III	Неблагоприятная	N0	Благоприятный
Высокая	E	Благоприятная	II, III	Неблагоприятная	N0	Неблагоприятный
	F	Благоприятная	II, III	Любая	N1	Любой
	G	Неблагоприятная	I, II, III	Любая	N0	Любой
Очень высокая	H	Неблагоприятная	II, III	Любая	N1	Любой

Таблица 4

## Показания к ЛТ и дозы при РМС у детей в возрасте старше 3 лет

IRS группа	Резекция и ответ	Эмбриональная РМС	Альвеолярная РМС
I		ЛТ не показана	41,4 Гр, 23 Фр
II		41,4 Гр, 23 Фр	41,4 Гр, 23 Фр
III	Вторичная полная резекция (R0) до или после ЛТ	36 Гр, 20 Фр (хороший ответ) 41,4 Гр, 23 Фр (плохой ответ) Подгруппа C – нет радиотерапии, если благоприятный размер и возраст	41,4 Гр, 23 Фр
III	Неполная вторичная резекция (R1 или R2)	50,4 Гр, 28 Фр	50,4 Гр, 28 Фр
III	Полная клиническая ремиссия (вторичная резекция не проводилась)	41,4 Гр, 23 Фр	50,4 Гр, 28 Фр
III	Частичный ответ, без вторичной резекции или вторичной полной резекции	50,4 Гр, 28 Фр Орбита и парциальный ответ (>2/3): 45 Гр, 25 Фр	50,4 Гр, 28 Фр
III	Плохой ответ, прогрессия заболевания, отсутствие вторичной резекции	50,4 Гр, 28 Фр	50,4 Гр, 28 Фр (возможен буст 5,4 Гр, 3 Фр)

Таблица 5

## Критерии оценки ответа на проводимую терапию

Ответ	Критерии
Полный ответ	Полное исчезновение всех видимых признаков опухоли
Очень хороший частичный ответ	>90% уменьшение объема опухоли
Частичный ответ	>66% уменьшение объема опухоли
Незначительный частичный ответ	<66%, но >33% уменьшение объема опухоли
Стабилизация	<33% уменьшение объема опухоли
Прогрессирование	≥33% увеличение объема опухоли или появление новых очагов

в процессе ПХТ. При радикальном иссечении пораженных л/у ЛТ на область регионарного коллектора не проводили.

Для оценки эффективности проводимого лечения использовали критерии оценки ответа на терапию согласно протоколу CWS-2009 (табл. 5). Оценку ответа проводили после 3-го и 6-го курса ПХТ, на момент окончания индукционной терапии, в процессе МТ и после ее завершения. Для определения ответа проводили оценку динамики объема первичной опухоли и метастатических очагов в сравнении с инициальным исследованием. Объем опухоли (см<sup>3</sup>) рассчитывали на основании данных инициальной МРТ/КТ-визуализации путем умножения 3 наибольших размеров (длина, ширина, высота) на коэффициент 0,52.

Для хранения данных и проведения первичной

обработки использовали базу данных в программе Excel Microsoft Office 2010. Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 8.0 (Stat. Soft, США). 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 2.2017. 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 13 пациентов с РМС ПМ-локализации. Медиана возраста больных на момент постановки диагноза составила 52,6 мес (разброс 6,7–107,1 мес). Соотношение м:ж – 1,2:1.

Характеристика группы пациентов с учетом пола, возраста на момент постановки диагноза, гистологического типа РМС, классификации по TNM, клинической группы по IRS, локализации метастатического поражения, сайта ПМ-поражения, неблагоприятных факторов при РМС ПМ-локализации, объема терапии, доз и сроков проведения ЛТ, исхода заболевания представлена в табл. 6.

В дебюте заболевания в клинической презентации преобладали симптомы нарушения носового дыхания при первичной локализации в носоглотке, боль и асимметрия лица при локализации в области крылонёбной и подвисочной ямках, видимого объемного образования – при первичной локализации в проекции среднего уха. Всем пациентам с целью определения анатомической локализации, размеров и объема образования проведена МРТ или КТ головы и шеи. У 3 (23%) пациентов первичная локализация опухоли – носоглотка, 3 (23%) – крылонёбная и подвисочная ямки, 2 (15%) – среднее ухо, один (8%) – крылонёбная ямка, один (8%) – придаточные пазухи носа, 3 (23%) – одновременное распространение опухоли в носоглотку, ротоглотку, придаточные пазухи носа. Средний уровень ЛДГ, являющийся отражением массы опухоли и кинетики опухолевого роста, в сыворотке крови составил 622 Ед/л (разброс 153–1091 Ед/л). При анализе размеров первичной опухоли на момент постановки диагноза у 11 (85%) из 13 пациентов размеры опухоли превышали 5 см, у 2 (15%) больных – менее 5 см. Средний объем первичной опухоли составил 206,35 см<sup>3</sup> (разброс 4,7–408 см<sup>3</sup>). У 10/13 (77%) пациентов отмечены прогностически неблагоприятные факторы при РМС ПМ-локализации (рис. 1). Интракраниальное распространение опухоли отмечено у 5 (50%) из 10 пациентов, поражение черепных нервов – 6/10 (60%), эрозия костей черепа – 10/10 (100%). 3/13 (23%) пациента не имели прогностически неблагоприятных факторов при РМС ПМ-локализации по данным визуализации, первичная опухоль у этих пациентов локализовалась в носоглотке (рис. 2).

Поражение регионарных л/у отмечено у 4 (31%) из 13 пациентов. 7 (54%) из 13 пациентов на момент постановки диагноза имели III клиническую группу по IRS, 6/13 (36%) – IV. 6/13 (46%) имели диссеминированную форму заболе-

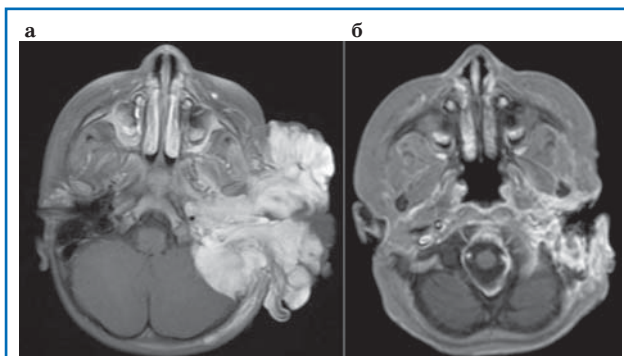


Рис. 1. Пациент с ПМ РМС и наличием прогностически неблагоприятных факторов (интракраниальное распространение, поражение черепных нервов, эрозия/деструкция костей черепа): МРТ-картина до начала лечения (а) и после завершения индукционной ПХТ (б).



Рис. 2. Пациент с ПМ РМС без неблагоприятных прогностических факторов: локализация первичной опухоли – носоглотка (МРТ-картина). Стрелкой указана опухоль.

вания с локализацией метастатических очагов в легких (n=3), отдаленных л/у (n=1), костях скелета (n=1), костях черепа (n=1), костном мозге (n=1).

Инициальный объем оперативного вмешательства с целью постановки диагноза носил характер биопсии у 9/13 (69%) детей, радикальной операции (R2-резекция) – у 4/13 (31%) пациентов. Всем пациентам (100%) диагноз был установлен на основании гистологического исследования ткани первичной опухоли и/или пораженных регионарных л/у. При распределении по гистологическому типу преобладала эмбриональная РМС – 61,5% (n=8), альвеолярная РМС составила 31% (n=4), веретеноклеточная/склерозирующая РМС – 7,5% (n=1). Перестройка гена *FOXO1* выявлена лишь у одного (25%) из 4 пациентов с альвеолярной РМС (возраст на момент постановки диагноза 6,7 мес).

Всем пациентам проведена ПХТ в соответствии с группой риска. 6 (46%) из 13 пациентов получали терапию для группы высокого риска, один (8%) – для группы очень высокого риска, 6 (46%) из 13 пациентов – терапию для пациентов с инициальными метастазами. Сокращение первичной опухоли более 33% после 3-го курса ПХТ было отмечено у 11 (84%) из 13 пациентов, что позволило продолжить терапию 1-й линии. У одного (7,6%) из 13 пациентов отмечено прогрессирование опухоли на фоне терапии 1-й линии, один пациент умер в результате полиорганной недостаточности (ПОН) после 1-го курса

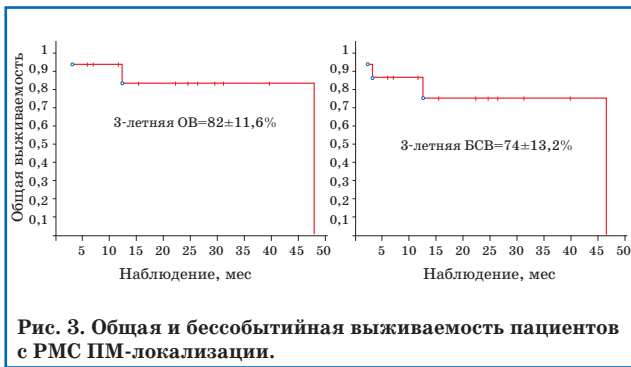


Рис. 3. Общая и бессобытийная выживаемость пациентов с РМС ПМ-локализации.

ПХТ. В последнем случае оценка ответа на терапию не проводилась.

12/13 (92%) пациентам в качестве локального контроля проведена ЛТ, медиана суммарной очаговой дозы (СОД) составила 50,4 Гр (разброс 46,8–59,4 Гр). Медиана возраста на момент начала проведения ЛТ составила 61,6 мес (разброс 13,37–109,9 мес). Second-look операция выполнена 3 (23%) из 13 пациентов. Таким образом, локальный контроль включал проведение только ЛТ у 9/13 (69%) пациентов, ЛТ и хирургического лечения – у 3/13 (23%) больных, 1/13 (8%) локальный контроль не проводился ввиду смерти от ПОН после 1-го курса ПХТ.

С целью коррекции нутритивного статуса, обусловленного особенностями локализации первичной опухоли, а также превентивно перед проведением ЛТ на область ротоглотки и пищевода, 7 (53,8%) из 13 пациентам проводили наложение чрескожной пункционной гастростомы. 3 (23%) из 13 пациентам, учитывая первичную локализацию опухоли в области носоглотки и наличие жизнеугрожающего состояния в виде обструкции дыхательных путей, проведена процедура трахеотомии.

Программная терапия завершена у 12 (92%) из 13 больных. Из них у 9 (75%) пациентов отмечался полный и частичный ответ. Поддерживающая терапия проведена 6 (46%) из 13 пациентам с метастатической формой заболевания в соответствии с протоколом лечения.

Неблагоприятные события, под которыми понимали рецидив/прогрессирование и гибель пациента, отмечены у 4 (30,7%) пациентов. При оценке характера неблагоприятных событий отмечено, что летальный исход у 1/13 (8%) пациента наступил ввиду ПОН после 1-го курса ПХТ, стоит отметить, что состояние этого пациента на момент постановки диагноза расценивалось как очень тяжелое за счет больших размеров опухоли, малого возраста, опухолевой интоксикации, терапия которому начата по жизненным показаниям. В одном (8%) случае у пациента с IV клинической группой по IRS (метастазы в кости черепа) констатирован системный рецидив, приведший к летальному исходу. Прогрессирование опухоли в процессе терапии 1-й линии отмечено у 1/13 (8%) пациента с веретенчатой/склерозирующим гистологическим типом РМС, у пациента в последующем отмечено прогрессирование на фоне МТ, повлекшее гибель ребенка.

В одном (8%) случае диагностирован ранний рецидив через 5 месяцев после завершения терапии у пациента первого года жизни с локализованной формой альвеолярной РМС с наличием перестройки гена *FOXO1*. Данному пациенту ЛТ была проведена после завершения химиотерапии ввиду малого возраста, на момент написания статьи пациент жив с опухолью, проводится паллиативная терапия. Медиана наблюдения за живущими пациентами составила 27,1 мес (разброс 3,2–51 мес). На момент написания настоящей статьи 10 (77%) из 13 пациентов живы, 3 (23%) пациента умерли.

3-летняя ОВ составила  $82 \pm 11,6\%$ , 3-летняя БСВ –  $74 \pm 13,2\%$  (рис. 3). Количество пациентов в этом исследовании не позволило провести анализ выживаемости в различных группах риска.

### Обсуждение

СМТ – гетерогенная группа злокачественных новообразований (ЗНО) мезенхимального происхождения. Исторически сложилось, что данную группу опухолей разделяют на РМС и нерабдомиосаркомные саркомы. Примерно половина СМТ у детей в первые два десятилетия жизни представлена РМС, однако по мере взросления процент опухолей с гистологией отличной от РМС возрастает [4]. РМС является наиболее распространенным ЗНО мягких тканей у детей [1]. На долю РМС приходится более 60% всех СМТ детского возраста [4]. Показатель заболеваемости РМС составляет 0,45 на 100 тыс населения, при этом выделяют два возрастных пика заболеваемости – возраст от 2 до 6 лет и от 15 до 19 лет, средний возраст составляет 4 года.

В 25% случаях всех РМС выявляются метастатические очаги в легких, костях скелета, костном мозге, отдаленных л/у, ЦНС, печени, на инициальном этапе обследования [1]. Стоит отметить, что результаты лечения у пациентов с диссеминированной формой заболевания остаются крайне неудовлетворительными [3, 7].

До начала 1960-х годов золотым стандартом в лечении РМС было хирургическое удаление первичной опухоли с последующей ЛТ. Выживаемость таких пациентов была крайне низкой и составляла 5–9% [1]. В дальнейшем применение химиотерапии в комбинации с оперативным этапом лечения и ЛТ значительно улучшило показатели выживаемости и прогноз заболевания, что было продемонстрировано американскими и европейскими исследовательскими группами. Так, 5-летняя выживаемость составила 73%, по данным американских коллег, 69–73% – европейских [8–10]. Однако для пациентов с диссеминированной формой заболевания показатели 5-летней выживаемости повысились незначительно – с 15 до 20–30% [11–13].

Прогресс в лечении пациентов с СМТ в целом и РМС в частности несомненно явился результатом создания кооперированных мультицентровых групп и, следовательно, внедрения мультидисциплинарного подхода и программной терапии, основанной на применении интенсивной

цикловой ПХТ, ЛТ и хирургического лечения. Проспективные мультицентровые клинические исследования, проводимые крупными кооперированными группами, такими как CWS, позволили не только улучшить результаты лечения, но и выделить прогностические факторы, негативно влияющие на прогноз заболевания и выживаемость пациентов, что в свою очередь привело к разработке современных риск-адаптированных протоколов терапии. Выбор протокола CWS для лечения пациентов с РМС в нашем исследовании был не случаен. С одной стороны, результаты целого ряда проспективных клинических исследований, организованных группой CWS, были сопоставимы с данными других исследовательских групп, с другой стороны, широкое использование протокола CWS в РФ позволило нам организовать мультицентровое взаимодействие в области лечения СМТ в нашей стране и обеспечивать этапность оказания специализированной медицинской помощи.

Как уже отмечалось выше, локализация первичной опухоли имеет прогностическую значимость и определяет тактику дальнейшей терапии. В 40% случаев РМС опухоль локализуется в области головы и шеи, 25% РМС приходится на ПМ-локализацию. ПМ-локализация первичной опухоли считается неблагоприятным прогностическим фактором при РМС [14]. Учитывая трудности диагностики и лечения пациентов с ПМ РМС, а также принимая во внимание относительно худшие результаты лечения по сравнению с другими локализациями, нами для анализа выполнимости и эффективности программной терапии по протоколу CWS-2009 была выбрана именно эта когорта пациентов.

ОВ больных с РМС ПМ-локализации составляет 70% [1, 14]. Тем не менее, в нашем исследовании 3-летняя ОВ составила  $82 \pm 11,6\%$ , 3-летняя БСВ –  $74 \pm 13,2\%$ , что позволяет говорить об эффективности программной терапии по протоколу CWS-2009 у российских пациентов детского возраста с ПМ РМС. Однако стоит отметить, что данные результаты следует рассматривать как промежуточные, ввиду относительно малого количества пациентов, включенных в анализ.

Системная ПХТ является неотъемлемой частью терапии пациентов с РМС ПМ-локализации. В настоящее время нет единых рекомендаций по использованию комбинации химиопрепаратов у таких пациентов. Американский подход заключается в использовании схемы VAC (винкристин, актиномицин Д, циклофосфамид) [3, 11, 19]. Схема ПХТ в европейских исследованиях основана на комбинации препаратов IVA (ифосфамид, винкристин, актиномицин Д), IVAD (ифосфамид, винкристин, актиномицин Д, доксорубин) [20, 21] и CEV (карбоплатин, этопозид, эпирубинин) [22]. Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о выполнимости программной терапии по протоколу CWS, основанному на применении в качестве базисного алкилирующего агента ифосфамида. Лишь в одном случае программная терапия не

была завершена по причине тяжелого соматического статуса пациента и гибели от развившейся ПОН. Эффективность используемой программы терапии подчеркивается также данными оценки ответа на системную ПХТ после 3 курсов лечения. 11/12 пациентов достигли частичного ответа, лишь у одного пациента имела место прогрессия заболевания в процессе первой линии терапии. При этом известно, что ответ на ПХТ может иметь прогностическое значение [23]. Следует отметить, что в настоящем исследовании не оценивали токсичность, вызванную лечением, и редукцию доз препаратов, которые могут влиять на выживаемость и исход заболевания.

Локальный контроль, т.е. местное воздействие на опухоль и зону ее первичной локализации, является ключевым элементом терапии пациентов с РМС вне зависимости от стадии и группы риска [24]. Локальный контроль при РМС ПМ-локализации, как при других локализациях РМС, заключается в хирургическом удалении опухоли, проведении ЛТ или сочетании операции и ЛТ [24]. Анатомически сложная локализация первичной опухоли при ПМ РМС обуславливает в большинстве случаев невозможность проведения адекватного хирургического лечения на этапе первичной диагностики в объеме R0-резекции. Кроме того, 50% случаев РМС головы и шеи имеют на инициальном этапе локально распространенный опухолевый процесс с инвазией в прилежащие органы и ткани [25]. Поэтому в случаях опухолей, хирургическое удаление которых на инициальном этапе не может быть радикальным и может нести калечащий характер или имеет высокий риск неврологических осложнений, проведение ПХТ предпочтительнее. Хирургическое вмешательство в таких случаях может быть ограничено открытой биопсией опухоли с целью ее гистологической верификации. Стоит отметить, что открытая биопсия регионарных л/у необходима при РМС ПМ-локализации для оценки распространенности процесса и определения объема планируемого локального контроля [26]. Больным без первичной резекции опухоли возможно проведение операции «второго взгляда» (second-look операции), что подразумевает под собой отсроченную резекцию остаточного компонента опухоли на разных этапах химиотерапии (чаще всего после 4–5 курсов ПХТ) или после химиолучевой терапии. Кроме того, отсроченная резекция опухоли в объеме R0-резекции в некоторых случаях дает возможность отказаться от проведения ЛТ [7], что, тем не менее крайне редко описано при РМС ПМ-локализации. В нашем исследовании 3/13 пациентам проведено нерадикальное оперативное вмешательство, ввиду отсутствия онкологической настороженности хирургов регионарного стационара, в одном случае – вскрытие абсцесса, в другом – аденотомия, в следующем – удаление образования слухового прохода без КТ/МРТ-визуализации. 3/13 больным проведена отсроченная резекция опухоли с гистологической картиной отсутствия неопластического процесса.



Все пациенты в нашем исследовании получили ЛТ в качестве локального контроля, за исключением одного больного (смерть в результате ПОН после 1-го курса ПХТ).

ЛТ является прогностически значимым методом локального контроля, снижающим частоту развития рецидива заболевания [27, 28]. Этап терапии, после которого проводится ЛТ, и доза облучения являются важными факторами в отношении эффективности ЛТ [27, 28]. Сроки проведения и объем ЛТ зачастую ограничиваются возрастом пациента, объемом проведенного хирургического лечения, токсичностью ПХТ. В этом исследовании 1/13 пациент перенес ЛТ после завершения индукционной химиотерапии, учитывая возрастные критерии; один пациент получил ЛТ в процессе 2-й линии терапии, ввиду прогрессии основного заболевания. Также необходимо подчеркнуть, что ЛТ проводилась всем пациентам с диссеминированной формой заболевания, учитывая куративный характер проводимой терапии.

Стоит отметить, что проведение ЛТ на пораженный регионарный лимфатический коллектор при РМС также является важным элементом терапии [29]. Частота поражения регионарного лимфатического коллектора низка – около 10–20%. Однако D.A. Rodeberg и соавт. в своем исследовании убедительно доказали влияние статуса N1 при альвеолярной РМС на выживаемость в сравнении с пациентами со статусом N0. Прогноз таких пациентов был схож с метастатической формой РМС. Пациенты с эмбриональной РМС в этом исследовании не имели значимой разницы в выживаемости в зависимости от поражения регионарных л/у [29]. В нашем исследовании гистологическое подтверждение поражения регионарных л/у путем открытой биопсии проведено 10/13 пациентам. У 4/10 подтвердилось при гистологическом исследовании поражение л/у, при этом у 2 пациентов диагностирована альвеолярная РМС, у 2 пациентов – эмбриональная РМС. Все 4 пациента получили ЛТ на область пораженного лимфатического коллектора.

Пациенты первого года жизни с РМС имеют особенности в выборе тактики локального контроля. Стоит отметить, что в протоколе CWS-2009 не учитывается возраст младше одного года как прогностический фактор, в то время как исследования американских коллег показали низкую выживаемость данной группы пациентов в сравнении с пациентами старшей возрастной категории [30]. У пациентов первого года жизни проведение всего объема мультимодальной терапии зачастую не представляется возможным. Проблема локального контроля у детей первого года жизни заключается в невозможности в большинстве случаев достижения R0-резекции ввиду диссеминированного опухолевого процесса. Важной проблемой является смещение сроков или полный отказ от проведения ЛТ, что, в свою очередь, транслируется в снижение показателей выживаемости в когорте пациен-

тов данной возрастной группы [31]. Одним из обоснований отказа от ЛТ является тот факт, что отдаленные последствия проведения ЛТ у пациентов раннего возраста наиболее выражены [32]. Однако существуют пути оптимизации ЛТ с целью уменьшения отдаленных побочных влияний на органы и ткани у детей раннего возраста, например, использование брахитерапии [33, 34], ЛТ с модулированной интенсивностью (Intensity-modulated radiation therapy, IMRT) и протонной терапии [27].

Обобщение результатов лечения пациентов с РМС ПМ-локализации в рамках нескольких крупных кооперированных групп показало, что возможно выделение дополнительных прогностических факторов у больных с РМС ПМ-локализации [14]. Merks и соавт. сообщили, что интракраниальное распространение, парез черепных нервов, наличие эрозии костей черепа, а также локализация опухоли в крылонёбной ямке, параназальных синусах были значимыми прогностическими факторами для РМС ПМ-локализации при анализе пациентов в их исследовании. Пациенты, не имеющие данные факторы, имели общую выживаемость 79,4%, в то время как пациенты с парезом черепных нервов с/без эрозии костей черепа – 70,9%, а для пациентов с интракраниальным распространением выживаемость была самой низкой – 61,1% [14].

При данной локализации РМС возможна локальная прогрессия опухоли на фоне индукционной химиотерапии. Одним из факторов, позволяющим предсказать данный исход, является гистологический тип опухоли [15]. Эмбриональная РМС встречается чаще, чем альвеолярная РМС при локализации опухоли в области головы и шеи [16]. Также известно, что веретенчатый/склерозирующий гистологический тип РМС при локализации в области головы и шеи обладает резистентностью к химиотерапии [9]. Данный фактор был отмечен у 1/13 пациента в нашем исследовании. Стоит отметить, что при эмбриональной РМС в сочетании с плохим ответом на индукционную ПХТ не исключается развитие локальной прогрессии, что подчеркивает важность оценки ответа в процессе ПХТ [18].

Одним из важных прогностических факторов является молекулярно-генетический профиль опухоли. К известным молекулярно-биологическим факторам, негативно влияющим на прогноз заболевания, относится выявление реаранжировок генов *PAX3/7-FOXO1* (ранее известны как *PAX3/7-FKHR*) в результате транслокаций *t(2;13)(q35;q14)* или *t(1;13)(p36;q14)* [35]. Биологическое поведение альвеолярной РМС без реаранжировок гена *FOXO1* имеет схожесть биологических характеристик с эмбриональной РМС, прогностически благоприятным гистологическим вариантом РМС [36]. Сравнительно недавние исследования предлагают придерживаться молекулярно-генетической классификации РМС с распределением на два цитогенети-

ческих варианта – транскрипт-положительные РМС (*PAX3/7-FOXO1*-положительные) и транскрипт-негативные РМС (*PAX3/7-FOXO1*-негативные), имея доказательства негативного влияния данного фактора на прогноз заболевания [36]. В нашем исследовании 4/13 пациента имели альвеолярный гистологический тип РМС, 1/4 пациент имел перестройку гена *FOXO1*. В дальнейшем этот пациент имел событие в виде развития рецидива основного заболевания.

Исход заболевания определяется не только локализацией опухоли и гистологическим типом, но и распространенностью опухолевого процесса и тканей и наличием метастатических очагов. В нашем исследовании практически половину пациентов составляли больные с диссеминированной формой заболевания (6/13 пациентов, что составило 46%). Это может объясняться отсутствием специфической клинической презентации у пациентов с ПМ-локализацией опухоли. Больные долгое время наблюдаются разными специалистами первичного педиатрического звена, например, по поводу рецидивирующих носовых кровотечений, затруднения носового дыхания, хронических отитов, головных болей, парезов лицевого нерва, и одним из симптомов для проведения инструментальной визуализации становится асимметрия лица, когда опухоль достигает больших размеров. Несмотря на мультидисциплинарный подход в терапии, как уже отмечалось ранее, результаты лечения у пациентов с диссеминированной формой заболевания остаются крайне неудовлетворительными [3, 7]. Кроме того, применение высокодозной химиотерапии у пациентов с диссеминированной формой заболевания не показало преимущества в сравнении с оральной МТ [37]. Учитывая небольшое число пациентов с клинической группой по IRS IV, которым проводилась МТ, требуются дополнительные исследования для оценки влияния данной терапии на течение и прогноз заболевания.

Важнейшим компонентом сопроводительной терапии, обеспечивающим выполнимость интенсивной мультимодальной терапии, является нутритивная поддержка.

Недостаточность питания пациентов с онкологическим заболеванием составляет до 80%,

у 20% она является непосредственной причиной смерти [38]. Локализация и распространенность опухолевого процесса при РМС ПМ-локализации, применение интенсивных схем лечения, включая проведение параллельной химиолучевой терапии, могут приводить к развитию ряда осложнений, в т.ч. к нутритивной недостаточности. Одним из методов осуществления нутритивной поддержки у пациентов с РМС ПМ-локализации является проведение питания через гастростому. Постановка чрескожной пункционной гастростомы может проводиться как на этапах интенсивной терапии при уже развившейся нутритивной недостаточности, так и с превентивной целью, например, перед началом ЛТ на область ротоглотки и пищевода [39].

### Заключение

ПМ РМС характеризуется сложной анатомической локализацией опухоли, приводящей к невозможности адекватного хирургического удаления опухоли у большинства пациентов. Современный мультимодальный подход в терапии РМС ПМ-локализации позволил значительно улучшить показатели ОВ и БСВ. Адекватный объем инициальной операции, правильная стратификация пациентов на группы риска с выполнением всего объема инициального обследования, проспективная регистрация пациентов в Федеральных центрах с целью обсуждения тактики локального контроля значительно улучшают прогноз заболевания. Все пациенты в нашем исследовании получили комбинированную или комплексную терапию в рамках одного протокола лечения. Данное исследование продемонстрировало важность мультидисциплинарного подхода в терапии пациентов, страдающих РМС ПМ-локализации, а также выполнимость и эффективность программной терапии по протоколу CWS-2009, что позволяет рекомендовать его использование для пациентов детского возраста с РМС в РФ.

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

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

Kachanov D.Y. © 0000-0002-3704-8783

### Литература

1. Miller RW, Young JL, Jr, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer*. 1995; 75: 395–405.
2. Wharam MD Jr. Rhabdomyosarcoma of parameningeal sites. *Semin. Radiat. Oncol*. 1997; 7: 212–216.
3. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, Hammond D, Hays DM, Herrmann J, Heyn R, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J. Clin. Oncol*. 1995; 13 (3): 610–630.
4. Sultan I, Casanova M, Al-Jumaily U, Meazza C, Rodriguez-Galindo C, Ferrari A. Soft tissue sarcomas in the first year of life. *Eur. J. Cancer*. 2010; 46 (13): 2449–2456.
5. Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer*. 2014; 120: 1763–1774.
6. Minard-Colin V, Ichante JL, Nguyen L, Paci A, Orbach D, Bergeron C, Defachelles AS, André N, Corradini N, Schmitt C, Tabone MD, Blouin P, Sirvent N, Goma G, Georger B, Oberlin O. Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma – a report from the Societe Francaise des Cancers et leucemies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). *Eur. J. Cancer*. 2012; 48: 2409–2016.
7. Borinstein SC, Stepan D, Hayashi M, Loeb DM, Isakoff MS, Binitie O, Brohl AS, Bridge JA, Stavas M, Shinohara ET, Meyer WH, Reed DR, Wagner LM. Consensus and controversies regarding the treatment of rhabdomyosarcoma. *Pediatr. Blood Cancer*. 2017; 65 (2): 1–10.

8. Radzikowska J, Kukwa W, Kukwa A, Czarnecka A, Krzeski A. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Contemp. Oncol. (Pozn)*. 2015; 19 (2): 98–107.
9. Kazanowska B, Reich A, Reich M, Balcerska A, Balwierz W, Bodalski J, Dżuzniewska A, Drożyńska E, Katski K, Kijowski J, Kowalczyk J, Kurylak A, Matysiak M, Mikołajewska A, Peregut-Pogorzelski J, Sopyło B, Stencil D, Szweczyk B, Wachowiak J, Wieczorek M, Wysocki M, Chybicka A. Remaining problems and controversies in the management of childhood head and neck soft tissue sarcomas: Retrospective (national) Multicenter Study of the Polish Pediatric Solid Tumors Group. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004; 21: 349–362.
10. Carroll W, Finlay J. *Cancer in Children and Adolescents*. Jones & Bartlett Publishers, 2009.
11. 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. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3091–3102.
12. Oberlin O, Rey A, Lyden E, Bisogno G, Stevens MC, Meyer WH, Carli M, Anderson JR. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2384–2389.
13. Breneman J, Lyden E, Pappo AS, Link MP, Anderson JR, Parham DM, Qualman SJ, Wharam MD, Donaldson SS, Maurer HM, Meyer WH, Baker KS, Paidas CN, Crist WM. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma – a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 78–84.
14. Merks JHM, De Salvo GL, Bergeron C, Bisogno G, De Paoli A, Ferrari A, Rey A, Oberlin O, Stevens MCG, Kelsey A, Michalski J, Hawkins DS, Anderson JR. Parameningeal rhabdomyosarcoma in pediatric age: results of a pooled analysis from North American and European cooperative groups. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 231–236.
15. Stevens MC. Treatment for childhood rhabdomyosarcoma: The cost of cure. *Lancet Oncol.* 2005; 6 (2): 77–84.
16. Rodeberg DA, Paidas CN, Lobe TL, Brown K, Andrassy RJ, Crist WM, Wiener ES. Surgical principles for children/adolescents with newly diagnosed rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Sarcoma.* 2002; 6: 111–122.
17. Affinita MC, Ferrari A, Milano GM, Scarzello G, De Leonardis F, Coccoli L, Pericoli R, Basso E, Zanetti I, Scagnellato A, Bisogno G. Long-term results in children with head and neck rhabdomyosarcoma: A report from the Italian Soft Tissue Sarcoma Committee. *Pediatr. Blood Cancer.* 2017; 65 (3): e26876.
18. Yang JC, Wexler LH, Meyers PA, Wolden SL. Parameningeal rhabdomyosarcoma: outcomes and opportunities. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85: 61.
19. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, Crist W, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, Hammond D, Hays DM, Herrmann J, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer.* 1993; 71 (5): 1904–1922.
20. Koscielniak E, Harms D, Henze G, Jrgens H, Gadner H, Herbst M, Klingebiel T, Schmidt BF, Morgan M, Knietig R, Treuner J. 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.* 1999; 17: 3706–3719.
21. Stevens MC, Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, Marsden HB, Martelli H, Sanchez de Toledo J, Spicer RD, Spooner D, Terrier-Lacombe MJ, vanUnnik A, Oberlin O. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: Third study of the International Society of Paediatric Oncology – SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2618–2628.
22. Oberlin O, Rey A, Sanchez de Toledo J, Martelli H, Jenney ME, Scopinaro M, Bergeron C, Merks JH, Bouvet N, Ellershaw C, Kelsey A, Spooner D, Stevens MC. Randomized comparison of intensified six-drug versus standard three-drug chemotherapy for high-risk nonmetastatic rhabdomyosarcoma and other chemotherapy-sensitive childhood soft tissue sarcomas: long-term results from the International Society of Pediatric Oncology MMT95 study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (20): 2457–2465.
23. Park JA, Kim EK, Kang HJ, Shin HY, Kim IH, Ahn HS. Initial response to treatment was highly associated with the prognosis of childhood rhabdomyosarcoma: a retrospective analysis of a single center experience in Korea. *Cancer. Res. Treat.* 2008; 40: 111–115.
24. Wolden SL, Lyden ER, Arndt CA, Hawkins DS, Anderson JR, Rodeberg DA, Morris CD, Donaldson SS. Local Control for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma: Results From D9803 According to Histology, Group, Site, and Size: A Report From the Children's Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015; 93 (5): 1071–1076.
25. Turner JH, Richmon JD. Head and neck rhabdomyosarcoma: a critical analysis of population-based incidence and survival data. *Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2011; 145: 967–973.
26. Kazanowska B, Chybicka A. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne nowotworach tkanek miękkich u dzieci. *Onkologią Praktyce Klinicznej.* 2007; 3: 680–698.
27. Puri DR, Wexler LH, Meyers PA, La Quaglia MP, Healey JH, Wolden SL. The challenging role of radiation therapy for very young children with rhabdomyosarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 65: 1177–1184.
28. Breneman J, Meza J, Donaldson SS, Raney RB, Wolden S, Michalski J, Laurie F, Rodeberg DA, Meyer W, Walterhouse D, Hawkins DS. Local control with reduced-dose radiotherapy for low-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group D9602 study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83: 720–726.
29. Rodeberg DA, Garcia-Henriquez N, Lyden ER, Davicioni E, Parham DM, Skapek SX, Hayes-Jordan AA, Donaldson SS, Brown KL, Triche TJ, Meyer WH, Hawkins DS. Prognostic significance and tumor biology of regional lymph node disease in patients with rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (10): 1304–1311.
30. Malempati S, Rodeberg DA, Donaldson SS, Lyden ER, Anderson JR, Hawkins DS, Arndt CAS. Rhabdomyosarcoma in Infants Less than One Year of Age: A Report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2011; 117 (15): 3493–3501.
31. Million L, Anderson J, Breneman J, Hawkins DS, Laurie F, Michalski J, Rodeberg D, Wharam M, Wolden S, Donaldson SS; Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. Influence of noncompliance with radiation therapy protocol guidelines and operative bed recurrences for with rhabdomyosarcoma and microscopic residual disease: a report from the Children's Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 80 (2): 333–338.
32. Paulino AC, Simon JH, Zhen W, Wen BC. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48: 1489–1495.
33. Nag S, Grecula J, Ruymann FB. Aggressive chemotherapy, organ-preserving surgery, and high-dose-rate remote brachytherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in infants and young children. *Cancer.* 1993; 72 (9): 2769–2776.
34. Blank LE, Koedooder K, van der Griend HN, Wolffs NA, van de Kar M, Merks JH, Pieters BR, Saeed P, Baldeschi L, Freling NJ, Koning CC. Brachytherapy as part of the multidisciplinary treatment of childhood rhabdomyosarcomas of the orbit. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 77 (5): 1463–1469.
35. Davicioni E, Finckenstein FG, Shahbazian V, Buckley JD, Triche TJ, Anderson MJ. Identification of a PAX-FKHR gene expression signature that defines molecular classes and determines the prognosis of alveolar rhabdomyosarcomas. *Cancer Res.* 2006; 66 (14): 6936–6946.
36. Williamson D, Missaglia E, de Reyniès A, Pierron G, Thuille B, Palenzuela G, Thway K, Orbach D, Laé M, Fréneaux P, Pritchard-Jones K, Oberlin O, Shipley J, Delattre O. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (13): 2151–2158.
37. Thomas Klingebiel MD, Joachim Boos MD, Florian Beske MD, Erika Hallmen, Christoph Int-Veen, Tobias Dantonello MD, Joern Treuner MD, Helmut Gadner MD, Ildiko Marky MD, Bernarda Kazanowska MD, Ewa Koscielniak MD. Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: Report of the HD CWS-96 trial. *Pediatric Blood & Cancer.* 2008; 50 (4): 739–745.
38. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, van Bokhorst-de van der Schueren MA, von Meyenfeldt M; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Zürcher G, Fietkau R, Aubert E, Frick B, Holm M, Kneba M, Mestrom HJ, Zander A; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin. Nutr.* 2006; 25 (2): 245–259. Epub 2006 May 12.
39. Kachanov DY, Zakharov IV, Shamanskaya TV, Sergeeva TV, Vasilyeva ES, Teleshova MV, Shevtsov DV, Moiseenko RA, Nechesnyuk AV, Merkulov NN, Varfolomeeva SR. Application of punctal gastrostomy at children with sarcomas of soft tissue with localization on head and neck. *Abstract book NSPHO May 25–28, 2016: 8-001-8-072.*