



НИИ детской онкологии  
и гематологии



**НИИ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ  
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России**

**Клинические рекомендации по лечению детей с саркомами мягких тканей (СМТ)**

**МОСКВА 2015**

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с саркомами мягких тканей.  
НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России**

**Рабочая группа:**

Координатор программы – к.м.н. Хестанов Д.Б.

Заведующий детским хирургическим отделением №3, к.м.н. – Дзампаев А.З.

С.н.с детского хирургического отделения №3, к.м.н. – Нисиченко Д.В.

Н.с. хирургического отделения №3 – Сенжапова Э.Р.

Н.с. хирургического отделения №1, к.м.н. – Рыков М.Ю.

Детский хирург хирургического отделения №3 – Хайруллова В.В.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Саркомы мягких тканей представляют собой гетерогенную группу высоко злокачественных опухолей, исходящих из эмбриональной мезенхимы, значительно чаще встречающихся у детей, составляя 6-8 % всех злокачественных образований детского возраста. У новорожденных и детей моложе 1 года этот вид опухолей наблюдается в 10-12% случаев. Чаще всего, до 50%, рабдомиосаркомы локализуются в области головы и шеи, в области туловища и конечностей в 25-37% случаев. Саркомы, отличные от РМС, чаще локализуются в области туловища и конечностей. Синовиальная саркома наиболее часто встречается в области нижних и верхних конечностей, в околосуставных областях коленного и локтевого суставов, в области передней брюшной стенки, брюшной полости, и реже, в области гортани, плевре, легких, перикарде, сердце и средостении. Существуют два возрастных пика заболеваемости: в возрасте 2-5 лет и 15-19 лет. Для второй возрастной группы прогноз менее благоприятный, поскольку заболевание протекает более агрессивно. Среди мальчиков и девочек саркомы мягких тканей встречаются с частотой 1,4 : 1. Около 38% сарком мягких тканей занимает рабдомиосаркома, 22% - ангиогенные злокачественные опухоли, 19% - синовиальная саркома. Остальные виды опухолей диагностируются значительно реже. Биологическое поведение большинства сарком мягких тканей сходно, несмотря на множество гистологических форм, исключая рабдомиосаркому. Рабдомиосаркома развивается из поперечно-полосатой мускулатуры или эмбриональных зачатков мышечной ткани. Синовиальная саркома исходит из ткани образующей сухожильные влагалища, капсулу сустава, реже – синовиальную мембрану. Международная классификация опухолей мягких тканей ВОЗ выделяет 4 типа рабдомиосарком: эмбриональный (включая ботриоидный), альвеолярный, плеоморфный и смешанный. В последние годы выделяют так же юингоподобный тип и недифференцированную мезенхимальную саркому. Синовиальная, светлоклеточная, альвеолярная, эпителиоидная, хордоидная саркомы составляют группу опухолей, гистогенез которых не выяснен. В 1977 г эти опухоли были объединены в общую группу сухожильно-влагалищных сарком. Синовиальная саркома может встречаться следующих типов: монофазный фиброзный тип, бифазный тип с эпителиальными и веретенклеточными компонентами, низкодифференцированный тип. При световой микроскопии альвеолярная рабдомиосаркома характеризуется наличием мелких, круглых

клеток, образующих структуры, напоминающие легочные альвеолы. Эмбриональный вариант характеризуется наличием веретенообразных клеток и стромальных структур.

Бифазная синовиальная саркома микроскопически состоит из железистых структур, разделенных эпителиальными элементами в строме опухоли. Монофазная синовиальная саркома характеризуется наличием мономорфной популяцией веретенообразных клеток, образующих пучки. Наличие оссификатов в массе опухоли считается прогностически благоприятным признаком. При низкодифференцированном варианте встречаются мелкокруглоклеточные юингоподобные элементы, а так же крупные полигональные клетки - рабдоидный вариант. При иммуногистохимическом исследовании ткани содержащей клетки рабдомиосаркомы определяются специфические мышечные протеины, такие как: альфа-актин, миозин, десмин, миоглобин. При синовиальной саркоме иммуногистохимически определяется экспрессия к виментину, цитокератину, S100 протеину, CD-99, EMA. Большинство случаев заболевания саркомами мягких тканей носит спорадический характер, но также могут быть связаны с семейными синдромами, такими, как нейрофиброматоз или синдром Ли-Фромени. РМС так же описана при синдроме Беквитц- Вайдеманна. Альвеолярная рабдомиосаркома характеризуется наличием транслокации между FKHR геном хромосомы 13 и PAX3 геном хромосомы 2 ( 70% ) или PAX7 геном хромосомы 1 ( 20 %, более благоприятный вариант ). Эмбриональная рабдомиосаркома характеризуется утратой специфического генетического материала короткого плеча хромосомы 11. При стадировании сарком мягких тканей в настоящее время используют международную классификацию опухолей по системе TNM, классификацию, предложенную Интернациональной группой по исследованию рабдомиосаркомы ( IRS), а так же клинические классификации. Важным прогностическим фактором, влияющим на течение заболевания и выживаемость, является степень злокачественности опухоли, определяющаяся при морфологическом исследовании по количеству митозов в опухоли.

I-низкая степень, II- средняя, III- высокая. В марте 1986 г, Онкологическая педиатрическая группа (POG) выделила 3 степени злокачественности так же для опухолей, отличных от рабдомиосаркомы, на основании клинического течения опухолей мягких тканей, характерных для детей. К группе высокого риска относятся: размеры опухоли более 5 см., наличие отдаленных метастазов при постановке диагноза, локализация опухоли на туловище и конечностях, особенно проксимальных отделах, альвеолярный вариант рабдомиосаркомы, синовиальная саркома, первично неоперабельные опухоли, т.е. местно распространенный процесс, рецидивы сарком мягких тканей.

Интернациональной группой по исследованию рабдомиосаркомы выделяются две прогностические группы в зависимости от локализации процесса:

- группа благоприятного прогноза: локализация в области орбиты, паратестикулярной зоны, поверхностные зоны головы и шеи, влагалище, вульва, матка

- группа неблагоприятного прогноза: туловище, конечности, мочевой пузырь, предстательная железа, забрюшинная зона, брюшная и грудная полости, глубоко расположенные опухоли головы и шеи.

Локализация синовиальной саркомы в области нижних конечностей считается прогностически неблагоприятной.

У детей обычно встречается высокая степень злокачественности, большая способность к метастазированию, но выше чувствительность к химиотерапии (16). Еще 20 лет назад основным методом лечения сарком мягких тканей считался хирургический метод, но излечивалось не более 10% детей. В настоящее время методом выбора принята комплексная терапия, включающая различные режимы неoadъювантной химиотерапии для пациентов с первично неоперабельной опухолью, либо первичное хирургическое вмешательство, в случае операбельности опухоли, лучевую терапию после гистологического исследования и оценки радикальности операции. В настоящее время отдается предпочтение органосохраняющему оперативному лечению. В работах Rosenberg et al. и Pisters et al. показано, что безрецидивная выживаемость пациентов после расширенной резекции в сочетании с адекватной лучевой терапией эквивалентна таковой при ампутации, но с заметно более высоким качеством жизни. Роль адъювантной химиотерапии в настоящее время активно изучается. Замечено, что адъювантная химиотерапия улучшает выживаемость больных с неблагоприятным прогнозом. Излечение больных прогностически благоприятными формами мягкотканых сарком достигается по данным различных авторов в 81-96% случаев, с редкими отдаленными побочными эффектами. Выживаемость больных, относящихся к группе высокого риска, не смотря на применение агрессивной терапии, остается крайне низкой. Однако, ряд исследователей полагает, что интенсификация ПХТ при распространенном опухолевом процессе может повысить интенсивность комплексного лечения, так как тумороцидный эффект химиопрепарата возрастает пропорционально увеличению его концентрации в культуральной среде. Согласно теории Голди –Колдмена, оптимальной стратегией лечения злокачественных опухолей можно считать использование комбинаций нескольких, не имеющих перекрестную резистентность препаратов в полных терапевтических дозах и с максимальной частотой, поскольку совместное воздействие всех активных компонентов может предотвратить появление лекарственно резистентных клонов клеток, способных дать начало рецидиву заболевания.

В настоящее время разные исследовательские группы демонстрируют результаты комплексного лечения сарком мягких тканей у детей при использовании различных схем полихимиотерапии. Больше, чем 25% пациентов при постановке диагноза относятся к группе неблагоприятного прогноза, в связи с наличием у них отдаленных метастазов. Чаще всего определяются метастатическое поражение легких, затем метастазы в кости, костный мозг и лимфатические узлы.(20;45) Обычная терапия у них не имеет эффекта. Применение препаратов «резерва», таких как

## **C49 Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей**

- C49.0 ЗНО соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи
- C49.1 ЗНО соединительной и мягких тканей верхней конечности
- C49.2 ЗНО соединительной и мягких тканей нижней конечности
- C49.3 ЗНО соединительной и мягких тканей грудной клетки
- C49.4 ЗНО соединительной и мягких тканей живота
- C49.5 ЗНО соединительной и мягких тканей таза
- C49.6 ЗНО соединительной и мягких тканей туловища неуточненной локализации
- C49.8 Поражение соединительной и мягких тканей, выходящих за пределы вышеуказанных локализаций
- C49.9 ЗНО соединительной и мягких тканей неуточненной локализации

вепезид, карбоплатин может способствовать улучшению результатов лечения. Согласно IRS-IV, выживаемость пациентов из группы высокого риска при применении комбинации ифосфамид\этопозид составила 31%. У пациентов с эмбриональным вариантом рабдомиосаркомы и не более 2 локализаций метастатического поражения выживаемость несколько выше – 47%. Комбинации циклофосфида с топотеканом\ иринотеканом особенно эффективны при альвеолярном варианте рабдомиосаркомы, рецидивных, резистентных и метастатических саркомах мягких тканей. Другие режимы, показавшие значительную активность при резистентных и рецидивных саркомах мягких тканей, включают комбинации карбоплатина с этопозидом или карбоплатина с этопозидом и ифосфамидом.

Код по МКБ 10 представлены в таб 1

### **ОБСЛЕДОВАНИЕ:**

Алгоритм диагностического поиска при постановке диагноза для определения критериев риска следующий:

- физикальный осмотр и история заболевания;
- морфологическое (гистологическое, иммуногистохимическое) исследование биоптата опухоли; определение молекулярно-биологических маркеров опухоли, молекулярно-генетическое исследование, определение
- транслокации, характерной для эмбриональной и альвеолярной рабдомиосаркомы;

- рентгенологическое исследование области первичного очага и областей, подозрительных на наличие метастазов
- КТ первичного опухолевого очага и областей, подозрительных на наличие метастазов (при необходимости ПЭТ-КТ)
- МРТ первичного опухолевого очага и областей, подозрительных на наличие метастазов
- КТ грудной клетки
- УЗИ первичного очага и областей, подозрительных на наличие метастазов
- УЗИ брюшной полости
- скintiграфия костей и мягких тканей с препаратами радиоактивного технеция;
- скintiграфия мягких тканей и лимфоузлов с препаратами радиоактивного галлия;
- пункция костного мозга.

Состояние больных перед началом лечения: отсутствие какой-либо органотоксичности, превышающей II степень и ожидаемая продолжительность жизни более одного месяца. Для оценки состояния жизненно важных систем и функций организма в начале специального лечения необходимо провести:

- Определение группы крови, резус фактора, исследования на гепатиты В, С, RW, ВИЧ - инфекции; Общий анализ крови; Коагулограмма; Определение содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, Na, K, Ca, С1 в сыворотке крови; ЭКГ и ЭХО-КГ; Общий анализ мочи; Осмотр стоматолога, офтальмолога, оториноларинголога.

Перед каждым последующим курсом химиотерапии:

1. Общий анализ крови;
2. Определение содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, Na, K, Ca, С1 в сыворотке крови;
3. Общий анализ мочи;
4. ЭКГ, перед проведением ХТ антрациклинами;
5. Обследование первичного опухолевого очага (УЗИ, рентгенография, КТ, МРТ);
6. Обследование всех метастатических очагов (УЗИ, рентгенография, КТ, МРТ);
7. Скintiграфия костной системы и мягких тканей по показаниям, но не реже 1 раза за 3 курса ХТ;
8. КТ органов грудной клетки при наличии первичных метастазов после каждого курса,
9. КТ органов грудной клетки при отсутствии метастазов не реже 1 раза в 2-3 мес.

Основные этапы представлены в таб. 2

Обследование	Перед лечением	В течение терапии	6 неделя	19 неделя	34 неделя	Окончание лечения (54 неделя)
РКТ грудной клетки	х		х	Х	х <sup>1</sup>	Х

ЭКГ и Эхо-КГ сердца	х	Перед каждым циклом с Доксорубицином(DOXO) (19 и 34 нед)				х
МРТ или РКТ первичной опухоли <sup>3</sup>	х		х	Х	х	Х
РКТ или УЗИ печени (для опухоли брюшной полости/малого таза)	х	х <sup>1</sup>	х <sup>1</sup>	Х <sup>1</sup>	х <sup>1</sup>	х <sup>1</sup>
МРТ или РКТ головного мозга	х <sup>2</sup>		х <sup>1</sup>	Х <sup>1</sup>	х <sup>1</sup>	х <sup>1</sup>
РКТ или МРТ забрюшинного пр-ва/печени для нижних конечностей, только опухолей мочеполовой с-мы, малого таза и брюшной полости	х		х <sup>1</sup>	Х <sup>1</sup>	х <sup>1</sup>	х <sup>1</sup>
Сцинтиграфия костей	х		х <sup>1</sup>	Х	х <sup>1</sup>	х <sup>1</sup>

## КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

**Полный эффект (ПЭ):** может быть установлен лишь после тотального удаления опухолевого очага, морфологически подтвержденном лечебном патоморфозе опухоли 4 степени (т.е. при отсутствии жизнеспособной опухолевой ткани) и отсутствии отдаленных метастазов. Отсутствие в материале открытой биопсии (или в материале трепанбиоптата) опухолевых клеток не гарантирует их отсутствие во всем объеме опухолевых масс, а лишь свидетельствует о выраженном клиническом эффекте.

**Выраженный клинический эффект (ВЭ):** регрессия опухоли более 80%, исчезновение всех регионарных и отдаленных опухолевых очагов.

**Частичный клинический эффект (ЧЭ):** редукция более 50% опухолевой массы по сравнению с первоначально диагностированным объемом продолжительностью не менее 2 недель. Отсутствуют новые опухолевые очаги.

**Стабилизация заболевания (СЗ):** редукция < 50% или увеличение < 25% от первоначального объема опухоли для всех известных очагов.

**Прогрессия заболевания (ПЗ):** увеличение > 25% от первоначального объема поражения или появление новых метастазов.

**Исследование морфологического материала опухоли после ее удаления включает определение:**

нотологической формы, варианта строения; выраженности лечебного патоморфоза опухоли с определением жизнеспособных опухолевых клеток в гистотопографических срезах: I степень — незначительное или полное отсутствие эффекта; II степень — от 50 до 95% ткани опухоли некротизировано; III степень — более 95 % опухоли некротизировано, встречаются лишь

небольшие фокусы жизнеспособной опухолевой ткани; IV степень — отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани.

## СТАДИРОВАНИЕ

Правильное стадирование уточняет группу риска на основании клинической стадии, клинической группы и морфологического варианта опухоли.

TNM клиническая/патологическая классификация: требует описания полноценной клинической картины, лабораторных и диагностических методов исследования. Обязательно гистологическое подтверждение диагноза. Указание точных размеров: внешними измерениями, данными МРТ или КТ в зависимости от локализации опухоли. Метастатическое поражение могут подтвердить некоторые методы лучевой диагностики.

T 1 - опухоль ограничена органом и тканью в котором возникла (ограничена анатомическим участком происхождения)

a. Меньше или равна 5 см в наибольшем измерении;

b. > 5 см

T 2 – распространение на окружающие ткани или органы

a. Меньше или равна 5 см в наибольшем измерении;

b. > 5 см

Регионарное метастазирование

N0 региональные узлы не вовлечены

N1 региональные узлы клинически вовлечены в процесс

Nx нет данных о поражении лимфатических узлов

Отдаленное метастазирование

M0 отдаленные метастазы не выявлены

M1 имеются отдаленные метастазы

### pTNM патологическая классификация

pT, pN и pM - категории соответствуют T, N и M категориям

СТАДИРОВАНИЕ СМТ (TNM 7, 2010) таб. №1

Стадия	Локализация	TNM	Степень злокачественности (G)
IA	Орбита	T1a N0 M0	Низкая
	Голова или шея* Мочеполовая**	T1b N0 M0	Низкая

IB	Билиарный тракт	T2a N0 M0	Низкая
		T2b N0 M0	Низкая
IIA	Мочевой пузырь Простата Конечности	T1a N0 M0	Высокая
		T1b N0 M0	Высокая
IIВ	Параменингеальной Другой***	T2a N0 M0	Высокая
III	Мочевой пузырь Простата Конечности Параменингеальной Другой***	T2b N0 M0	Высокая
		Любая T N1 M0	Любая
IV	Любая	Любая T Любая N M1	Любая

### **Клинические группы:**

#### **Клиническая Группа I:**

Локализованная опухоль полностью удалена, нет метастазов в регионарные л/узлы, что подтверждено гистологическим исследованием - биопсия л/узла или диссекция, за исключением опухолей головы и шеи. Ограничена органом или мышцей, из которой она развивается.

Имеются микроскопические признаки распространения опухоли за пределы органа или мышцы, из которой она исходит.

**Примечание:** если позже выявляется поражение л/узлов, пациент переводится в клиническую группу II b или II c (См. ниже).

#### **Клиническая Группа II:**

Большая опухоль, удаленная с микроскопическими выявленными остатками опухоли, без метастазов в региональные л/узлы (хирург полагает, что он удалил всю опухоль, но патологоанатом находит опухоль по краю резекции, а дополнительная резекция, чтобы достигнуть радикальности, невозможна). Большая опухоль удаленная полностью, при которой имеются метастазы в региональные лимфоузлы и/ или имеется переход ее на соседние органы.

Большая опухоль, удаленная с микроскопическими признаками нерадикальной операции и наличием метастазов в региональных лимфоузлах.

#### **Клиническая Группа III:**

Нерадикальная операция с большой остаточной опухолью Только после биопсии

После частичного удаления опухоли (> 50 %), с метастазами или без в региональные л/узлы.

#### **Клиническая Группа IV:**

С отдаленными метастазами (легкие, печень, кости, костный мозг, головной мозг, мягкие ткани и лимфатические узлы) при первичной диагностике. Присутствие опухолевых клеток в ликворе,

плевральной или асцитической жидкости, а также наличие опухолевого обсеменения плевры или брюшины, позволяют включить пациента в клиническую группу IV.

**Гистологическое исследование:**

Опухоли должны быть классифицированы в соответствии с Международной Рабочей Классификацией Рабдомиосарком (смотри ссылку: Newton W.A. et al., Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects Rhabdomyosarcoma Study, CANCER, 1995; 76: 1073-85).

**В зависимости от клинической группы** планируется проведение риск-адаптивной ПХТ по низкому, среднему и высокому риску.

Таб. №3

Гистология	Клиническая группа	Стадия	Возраст	Риск
Эмбриональная	I, II, III	1	1 - 18	Низкий
	I, II	2, 3	1 - 18	Низкий
	III	2, 3	1 - 18	Средний
	IV	4	< 10 лет	Средний
	IV	4	≥ 10 лет	Высокий
Альвеолярная	I, II, III	1, 2, 3	1 - 18	Средний
	IV	4	1 - 18	Высокий

## ОБЩАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Высокий риск представлен в таб.№4

Таб. №4

Курс	1			2			3			4			5			6		
недели	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	V	V	V				V	V	V				V	V	V			
	D			I			D			I			D			I		
	C			E			C			E			C			E		

Оценка эффекта. Локальный контроль (операция и/или ЛТ).

Курс	7			8			9			10			11			12		
недели	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
	V	V	V	V	V	V				V	V	V				V	V	V
	Ir			Ir			I			D			I			D		
	Radiation Therapy						E			C			E			C		

Оценка эффекта

Курс	13			14			15			16		
недели	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
	V	V	V	V			V	V	V	V		
	A			A			A			A		
	C			C			C			C		

± операция «second look»

Курс	17			18		
недели	49	50	51	52	53	54
	V	V	V	V		
	Ir			Ir		

V-IRIN

V = Vincristine

IR = Irinotecan

VDC

V = Vincristine

D = Doxorubicin

C = Cyclophosphamide

IE

I = Ifosfamide

E = Etoposide

VAC

V = Vincristine

A = Dactinomycin

C = Cyclophosphamide

**Средний риск представлен в таб.№5**

Таб. №5

курс	1			2			3			5				
недели	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	Evaluation
	A			A									A	
	C			C			C			C			C	
				Radiation Therapy										
курс	6			7			8			9			10	
недели	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	30
	V			V	V	V	V	V	V	V			V	Evaluation
	A			A			A			A			A	
	C			C			C			C			C	
курс	11			12			13			14				
недели	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	
	V	V	V	V	V	V	V			V			Evaluation	
	A			A			A			A				
	C			C			C			C				

**Схема лечения: низкий риск, подгруппа А таб. №6**

**Таб. №6**

курс	1			2			3			4		
недели	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	V	V	V	V	V	V	V	V	V			
	D			D			D*			D		
				Radiation Therapy								

курс	5			6			7			8		
недели	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
	V	V	V	V	V	V	V	V	V			
	D			D			D			D		

курс	9			10			11			12		
недели	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
	V	V	V	V	V	V	V	V	V			
	D			D			D			D		

курс	13			14			15			16		
недели	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
	V	V	V	V	V	V	V	V	V			
	D			D			D			D		

Винкристин 1,5 мг/кв.м (максимальная доза 2 мг)

Дактиномицин 0,045 мг/кг (максимальная доза 2,5 мг)

D\* - на 7 неделе Дактиномицин исключают

**Схема лечения: низкий риск, подгруппа В представлен в таб.№7**

**Таб. №7**

курс	1			2			3			4		
недели	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	V	V	V	V	V	V	V	V	V			
	D			D			D*			D		
	C			C			C			C		
				Radiation Therapy (КГ II или III)								

курс	5			6			7			8		
недели	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
	V	V	V	V	V	V	V	V	V			
	D			D*			D*			D		
	C			C			C					
	Radiation Therapy+											

курс	9			10			11			12		
недели	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
	V	V	V	V	V	V	V	V	V			
	D			D			D*			D*		
	C			C			C					
				Radiation Therapy++								

курс	13			14			15			16		
недели	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
	V	V	V	V	V	V	V	V	V			
	D			D			D			D		
	C			C			C					

Винкристин 1,5 мг/кв.м (максимальная доза 2 мг)

Дактиномицин 0,045 мг/кг (максимальная доза 2,5 мг)

Циклофосфан 1,2 г/кв.м с MESNA

D\* - Дактиномицин исключают

ЛТ+ пациенты с первичной опухолью влагалища и с поражением л/у или при I стадии заболевания  
 КГ III (кроме поражения орбиты)

ЛТ++ пациенты с первичной опухолью влагалища и без поражения л/у

Дозы препаратов представлены в таб. №8  
 Таб. №8

V	Винкристин вводится <b>перед</b> иринотеканом	возраст	дозы
		≥3 лет	1,5 мг/м <sup>2</sup> x 1 (макс. 2 мг)
		≥1 года и <3 лет	0,05 мг/кг x 1(макс. 2 мг)
		<1 года	0,025 мг/кг x 1
Irin	иринотекан	50 мг/м <sup>2</sup> (макс. 100 мг в день) ежедневно x 5 дней	
I	Ифосфомид	≥1 года: 1800 мг/м <sup>2</sup> x 5 дней	
		<1 года используют 50% от рассчитанной дозы на м <sup>2</sup>	
E	этопозид	≥1 года: 100 мг/м <sup>2</sup> x 5 дней	
		<1 года используют 50% от рассчитанной дозы на м <sup>2</sup>	
D	доксорубин	≥1 года: 37,5 мг/м <sup>2</sup> x 2 дня (полная доза 75 мг/м <sup>2</sup> )	
		<1 года используют 50% от рассчитанной дозы на м <sup>2</sup>	
При выраженной токсичности рекомендуется снизить дозу до 75% от полной (на 25%)			
C	циклофосфамид	≥3 лет	1200 мг/м <sup>2</sup> x 1
		<3 лет	40мг/кг x 1
A	дактиномицин	≥1 года	0,045 мг/кг x 1 (макс. 2,5 мг)
		<1 года	0,025 мг/кг x 1
Месна используется с циклофосфамидом и ифосфамидом			
Дозы препаратов могут изменяться с ростом ребенка и пересчитываются в следующем курсе.			

## Терапия второй линии

Терапии второй линии подлежат пациенты, с объемом сокращения опухоли после первых 4 курсов химиотерапии менее 50%, пациенты с прогрессированием на фоне терапии, и больные, у которых не отмечено изменений со стороны размеров опухоли. Терапия пациентов данной группы включает проведение курсов химиотерапии по схеме топотекан-карбоплатин, топотекан-циклофосфамид, карбоплатин-этопозид в альтернирующем режиме (рис. ).

### Режим Топо-Carbo

	Топо Carbo	Топо Carbo	<i>Good Response</i>	Топо Cyclo	VP16 Carbo	Топо Cyclo	VP16 Carbo
недели	1	4	↑	7	10	13	16

оценка ответа опухоли

Топотекан: 2 мг/м<sup>2</sup>/день 1,2,3 дни (общая доза 6 мг/м<sup>2</sup>/курс) в течение 30 минут.

Карбоплатин: 250 мг/м<sup>2</sup>/день, в течение 1 часа, 4 и 5 дни с топотеканом, 1 и 2 дни с этопозидом (общая доза 500 мг/м<sup>2</sup>/курс).

Циклофосфан: 1500 мг/м<sup>2</sup>/день, 1 и 2 дни (общая доза 3000 мг/м<sup>2</sup>/курс) в течение 4 часов.

Этопозид: 100 мг/м<sup>2</sup>/день, 1,2, 3 дни (общая доза 300 мг/м<sup>2</sup>/курс) в течение 2-4 часов.

## КОНТРОЛЬ

ВЫСОКИЙ РИСК.

### 1. Необходимые (обязательные) обследования:

Обследование	Перед лечением	В течение терапии	6 неделя	19 неделя	34 неделя	Окончание лечения (54 неделя)
РКТ грудной клетки	x		x	X	x <sup>1</sup>	X
ЭКГ и Эхо-КГ сердца	x	Перед каждым циклом с Доксорубицином(DOXO) (19 и 34 нед)				x
МРТ или РКТ первичной опухоли <sup>3</sup>	x		x	X	x	X
РКТ или УЗИ печени (для опухоли брюшной полости/малого таза)	x	x <sup>1</sup>	x <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	x <sup>1</sup>	x <sup>1</sup>
МРТ или РКТ головного мозга	x <sup>2</sup>		x <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	x <sup>1</sup>	x <sup>1</sup>
РКТ или МРТ забрюшинного пр-ва/печени для нижних конечностей, только опухолей мочеполовой с-мы, малого таза и брюшной полости	x		x <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	x <sup>1</sup>	x <sup>1</sup>
Сцинтиграфия костей	x		x <sup>1</sup>	X	x <sup>1</sup>	x <sup>1</sup>

<sup>1</sup>- только если обнаружены изменения при первичном обследовании или если клинически выявлены

<sup>2</sup>- только если есть клинические показания или пациенты с параменингеальными (без интракраниального компонента) и параспинальными опухолями

<sup>3</sup>- пациенты с изменениями на сцинтиграфии скелета (черепа, позвоночника), пациенты с наличием параспинальных/паравертебральных объемных образований должны пройти обследование головного мозга и/или позвоночника и пациенты, первично включенные в исследование

### 2. Критерии ответа.

Это исследование использует объемные показатели (0,5 умножить на произведение трех наибольших перпендикулярных размеров) первичной опухоли овальной (эллиптической) формы для оценки ответа на неоадьювантную терапию. Критерии RECIST также используют оценку размеров измеримых метастазов, включая метастазы в л/узлы.

#### 2.1. Оценка первичной опухоли

##### 2.1.1 Техника для РКТ

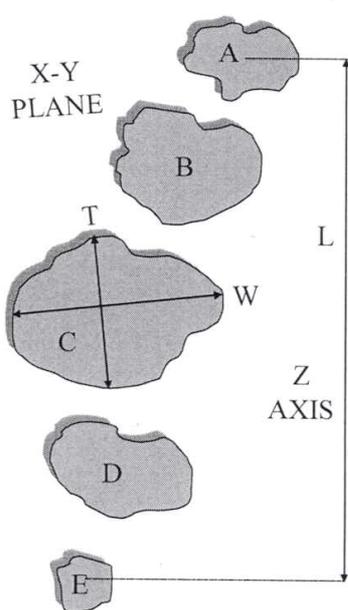
1. Все исследования должны отвечать принципам ALARA о наименьшей лучевой нагрузке
2. Толщина среза при РКТ 5 мм или меньше.
3. Диаметр «измеримых» образований должен быть не меньше двойной толщины среза на «сырых» изображениях. Образования меньшего диаметра могут быть обнаружены, но будут считаться как «неизмеримые».
4. Исследование должно содержать легочное окно, окно для печени и костей, и записано на диск в формате DICOM.

### 2.1.2. Техника для МРТ

1. Должны быть произведены аксиальный срез и как минимум еще одна проекция, используя как минимум две последовательности, включающие T1, T2, STIR или FLAIR. При необходимости должно быть произведено контрастное исследование. При измерении должны быть использованы несколько последовательностей, в которых лучше всего видна опухоль, для последующего сравнения.

2. Только аксиальные срезы используются для измерения опухоли. Кранио-каудальный размер рассчитывается по следующей форме: ККР- это дистанция между самым краниальным и самым каудальным срезом + 1 толщина среза (или толщина среза + расстояние между срезами), или количество срезов, на которых видна опухоль, - 1 расстояние между срезами.

Измерения должны быть выполнены, как показано на рисунке:



A, B, C, D, E – последовательные параллельные срезы (обычно аксиальные) с изображением опухоли  
W и T – максимальные перпендикулярные диаметры опухоли на срезе с ее наибольшим размером  
Длина опухоли (L) – перпендикуляр к проекции X-Y может быть рассчитана как а) дистанция между самым краниальным и самым каудальным срезом + 1 толщина среза. Или как б) произведение (толщина среза + расстояние между срезами) и количество срезов, на которых видна опухоль, - 1 расстояние между срезами.

Критерии ВОЗ используют  $T \times W$

RECIST критерии используют наибольший из диаметров (T или W), в данном случае это W.

Эллиптическая модель:  $\text{объем} = 0,5 \times L \times W \times T$

Один и тот же способ измерения должны быть применен и в последующем.

#### Критерии ответа:

	RECIST(диаметр)	ВОЗ( $T \times W$ )	Объем
--	-----------------	---------------------	-------

Ответ	Снижение	Снижение	Снижение
	30%	50%	65%
	50%	75%	87%
Прогрессирование	Повышение	Повышение	Повышение
	12%	25%	40%
	20%	44%	73%
	25%	56%	95%
	30%	69%	120%

Контрольные образования в начале исследования должны быть больше 1см. Образования с размерами менее 1 см требуют осторожных измерений, т.к. минимальные изменения в размерах могут быть обусловлены погрешностью при измерениях. При наличии множественных первичных образований или метастазов все они должны быть учтены. Несмотря на это, не более 5 контрольных образований должны быть измерены при первичном и в последующих исследованиях, используя тот же метод измерения.

**Ответ первичной опухоли (по объему):**

**Полный ответ (complete response CR):** полное исчезновение опухоли через 4 недели

**Частичный ответ (partial response PR):** снижение на 64% и более объема

**Прогрессирование (progressive disease PD):** повышение на 40% и более объема

**Стабилизация (stable disease SD):** нет критериев, соответствующих PR или PD.

## 2.2. Измерение метастазов.

Метастатические опухоли делятся на измеримые и неизмеримые:

- измеримые - это те образования, которые могут быть измерены и размер которых составляет не менее двух размеров толщины среза на РКТ или МРТ. Они называются «контрольные образования».

При распространенном процессе необходимо измерить не менее 10 таких метастазов и не менее 5 в исследуемом органе. Сумма наибольших диаметров всех контрольных метастазов должна быть рассчитана и именно она должна сравниваться в последующем.

- неизмеримые – это все те образования, которые не являются контрольными (наибольший размер которых меньше двух размеров толщины среза или все те процессы, которые в действительности не могут быть измерены, такие как образования костей, лептоменингеальные очаги, асцит, плевральный/перикардальный выпот, лимфангит/пульмонит, кистозные образования.)

При оценке изменений должен применяться один и тот же метод исследования в начале обследования и в течение лечения.

### 2.2.1. Ответ метастатической опухоли.

**Измеримые:**

**CR** – исчезновение всех контрольных метастазов.

**PR** – понижение на 30% сумм диаметров всех контрольных образований

**PD** – повышение на 20% сумм диаметров всех контрольных образований или появление одного или нескольких новых метастазов.

**SD** - нет критериев, соответствующих PR или PD.

### **Неизмеримые:**

**CR** – исчезновение всех неизмеримых метастазов.

**PD** – зависит от новых неизмеримых метастазов

**SD** – сохранение неизмеримых метастазов без возникновения новых очагов.

### **2.3. Общий ответ опухоли на лечение.**

Первичная опухоль	Измеримые мтс	Неизмеримые мтс	Новые очаги	Общий ответ
CR	CR	CR	НЕТ	CR
CR	CR	SD	НЕТ	PR
CR	PR/SD	CR/SD	НЕТ	PR
PR	CR/PR/SD	CR/SD	НЕТ	PR
SD	CR/PR/SD	CR/SD	НЕТ	SD
PD	ЛЮБОЙ	ЛЮБОЙ	ЛЮБОЙ	PD
ЛЮБОЙ	PD	ЛЮБОЙ	ЛЮБОЙ	PD
ЛЮБОЙ	ЛЮБОЙ	PD	ЛЮБОЙ	PD
ЛЮБОЙ	ЛЮБОЙ	ЛЮБОЙ	ДА	PD

## **3. Исследования.**

### **3.1. Исследование первичной опухоли.**

МРТ – метод выбора при диагностике первичной опухоли, особенно это касается опухолей конечностей и парааортальной области. РКТ приемлемый метод для оценки первичной опухоли грудной клетки, брюшной полости или малого таза. Один и тот же метод должен применяться для последующих исследований. Первичная опухоль должна быть измерена в трех плоскостях.

### **3.2. Исследование метастазов.**

Сцинтиграфия костей скелета, РКТ грудной клетки, РКТ или МРТ областей метастатического поражения согласно таблице 1.

### **3.3. Исследование метастазов с помощью ПЭТ (не требуется включения в исследование, необязательно).**

ПЭТ может обнаружить изменения в костях, не выявляемые при сцинтиграфии скелета, РКТ или при трепанобиопсии. Все выявляемые изменения на ПЭТ должны быть подтверждены с помощью других методов визуализации (МРТ или РКТ) или гистологически. Если выявленные изменения не

подтверждены как метастатические с помощью других методов, то они не будут рассматриваться как метастазы.

## **СРЕДНИЙ РИСК И НИЗКИЙ РИСК:**

### **1.1. Измерение и оценка регионарных метастатических л/узлов.**

Помимо первичной опухоли следует обследовать увеличенные регионарные л/узлы. Л/узлы должны быть измерены в аксиальной плоскости (не использовать продольный размер, даже если он больше чем в аксиальной плоскости) и если наибольший диаметр в этой плоскости  $\geq 1$  см, то такие л/узлы считаются патологическими и должны быть включены в исследование. Исследователь должен обследовать не менее 5 таких л/узлов. Если таких измененных л/узлов больше 5, то в дальнейшем должны быть обследованы наиболее легко измеримые. Л/узлы измеряются в двух перпендикулярных плоскостях (перпендикуляр к аксиальному размеру).

### **1.2. Оценка ответа л/узлов**

Ответ на лечение л/узлов основывается на стандартизированных критериях ответа при неходжскиных лимфомах.

#### **Полный ответ (complete response CR):**

1. все л/узлы  $< 1,0$  см.

2. все л/узлы с наибольшим диаметром 1,5 см стали меньше 1,5 см, л/узлы 1,1-1,5 см стали меньше 1,0 см.

3. больше чем на 75% уменьшилась сумма произведений двух диаметров каждого л/узла (СПД SPD)

#### **Частичный ответ (partial response PR):** снижение на 50% СПД SPD

#### **Прогрессирование (progressive disease PD):** повышение на 50% СПД SPD

#### **Стабилизация (stable disease SD):** нет критериев, соответствующих PR или PD.

### **1.3. Общий ответ опухоли на лечение**

Первичная опухоль	Л/узлы	Новые очаги	Общий ответ
CR	CR	НЕТ	CR
CR	PR/SD	НЕТ	PR
PR	PR/SD	НЕТ	PR
SD	He-PD	НЕТ	SD
PD	ЛЮБОЙ	ЛЮБОЙ*	PD
ЛЮБОЙ	PD	ЛЮБОЙ*	PD
ЛЮБОЙ	ЛЮБОЙ	ДА*	PD

\*- подозрительные солитарные, маленькие ( $< 1$  см) и костные образования должны быть подвергнуты биопсии.

## **2. Исследования.**

### **2.1. Исследование первичной опухоли.**

МРТ – метод выбора при диагностике первичной опухоли, особенно это касается опухолей конечностей и параменингеальной области. РКТ приемлемый метод для оценки первичной опухоли грудной клетки, брюшной полости или малого таза. Один и тот же метод должен применяться для последующих исследований. Первичная опухоль должна быть измерена в трех плоскостях.

## **2.2. Исследование метастазов.**

Сцинтиграфия костей скелета, РКТ грудной клетки, РКТ или МРТ областей метастатического поражения согласно таблице. Пациенты с распространенными формами болезни, кроме регионарных метастазов, не относятся к данной группе среднего риска.

В начале исследования, на 15 и 30 неделях и по окончании лечения должны быть выполнены следующие исследования: МРТ или РКТ первичной опухоли и РКТ грудной клетки. В начале исследования также необходима сцинтиграфия скелета.

## **Лучевая терапия.**

Лучевая терапия для пациентов может выполняться только в утвержденных оснащенных радиологических учреждениях. Планирование облучения обязательно требуется на основе объема. Простые техники, такие как параллельные противоположные поля или одиночный электронный пучок могут быть применены при необходимости, но планирование должно быть сделано с использованием 3-мерной томографии (обычно КТ сканирования), так чтобы было возможным создание гистограмм доза-объем.

К группе больных высокого риска, имеющих 4 стадию, 4 клиническую группу; метастатическую (диссеминированную) рабдомиосаркому или эктомеzenхимому.

К группе больных среднего риска, эмбриональную или ботриодную рабдомиосаркому, имеющих 2 или 3 стадию, 3 клиническую группу (параменингеальная, мочевого пузыря, простата, конечности промежность, забрюшинного пространства)

К группе низкого риска:

Подгруппа А (эмбриональная или ботриодная РМС)

Стадия 1, клиническая группа I,II (N0): пациенты с благоприятной локализацией опухоли (орбита, голова, шея непараменингеальной локализации; мочеполовая система: кроме мочевого пузыря, простаты и билиарного тракта; опухоли любых размеров радикально удаленные или микроскопически остаточная опухоль (л/у клинически негативные)

Стадия 1, клиническая группа III (N0) только РМС орбиты: благоприятная локализация, опухоль различных размеров, большая остаточная опухоль только орбиты (л/у клинически негативные)

Стадия 2, клиническая группа I (N0, Nx):

неблагоприятные локализации (все локализации, кроме благоприятных, указанных выше), опухоль менее 5 см в диаметре, полностью удаленные (N0 или Nx)

Подгруппа В (эмбриональная или ботриодная РМС)

Стадия 1, клиническая группа II (N1): благоприятная локализация, опухоль различных размеров, микроскопически остаточная опухоль (л/у клинически позитивные)

Стадия 1, клиническая группа III (N1) только РМС орбиты: благоприятная локализация, опухоль различных размеров, большая остаточная опухоль (л/у клинически позитивные) только орбиты

Стадия 1, клиническая группа III (N0,Nx,N1) только РМС орбиты: благоприятная локализация (кроме орбиты), опухоль различных размеров, большая остаточная опухоль (N0 или Nx или N1)

Стадия 2, клиническая группа II (N0, N1): неблагоприятная локализация, небольшие размеры опухоли (менее 5 см в диаметре), микроскопически остаточная опухоль

Стадия 3, клиническая группа I или II (N0, Nx, N1): неблагоприятная локализация, небольшие размеры опухоли (менее 5 см в диаметре) с поражением л/у или большая опухоль (более 5 см в диаметре) независимо от поражения л/у, но полностью удаленная или микроскопически остаточная опухоль

Пациенты с метастатическими опухолями параменингеальной локализации также включаются в этот протокол.

Вовлеченные отдаленные лимфатические узлы, которые определяются как 4 стадия.

Все пациенты должны получить консультацию лучевого терапевта на момент включения пациента в протокол, что может помочь в обеспечении надлежащему стадированию/группировке пациента, и адекватности исходных диагностических исследований для последующего локального лучевого лечения.

Доза облучения первичных и метастатических областей на момент постановки диагноза

	Доза (Гр)
СОД – все локализации, исключая орбиту	50,4
Орбита	45
Если резецированные края без признаков опухоли	
Альвеолярная гистология	36
Эмбриональная гистология	0
Микроскопически остаточная опухоль, л/узлы без поражения	
	36
Микроскопически остаточная опухоль, л/узлы поражены	41,4

В случае токсичности III или IV степени уведомить представителя лучевой терапии. Ответ, основанный на данных повторной хирургической резекции (second look operation) не рекомендуется для 4 стадии, больных 4 клинической группы. Если отсроченная операция рассматривается, ее не следует использовать до 6 месяцев после лучевой терапии или окончания запланированной химиотерапии. Рекомендуемым лечением для местного контроля у пациентов 4 стадии является лучевая терапия.

## **Хирургический этап лечения**

**1.** Все данные до начала лечения, показания к операции, другие хирургические особенности должны быть рассмотрены ответственным хирургом и представлены в НИИ ДОГ для согласования хирургической тактики. Хирургический комитет НИИ ДОГ должен оценить стадию заболевания до лечения, принадлежность соответствующей клинической группе, анатомическое расположение патологического процесса и представить качественные хирургические рекомендации.

### **2. Клинические стадии до лечения**

Клиническое стадирование основано на локализации опухоли, ее размерах, клиническом поражении регионарных л/у и наличии или отсутствии отдаленных метастазов. Клиническое стадирование должно быть выполнено ответственным хирургом и должно опираться на данные предоперационных методов визуализации и физикального осмотра. Интраоперационные и/или морфологические находки не должны менять стадию, но могут изменить клиническую группу. Например, лимфатический узел, который определяется клинически, может быть морфологически отрицательным, является N1. Однако, пациенты с обнаруженными при операции дистанционными метастазами, должны быть классифицированы как стадия 4 и клиническая группа IV.

Размеры должны отображать фактические размеры опухоли при физикальном осмотре и методах визуализации. Локализация может изменить стадию и тактику лечения. Тщательная оценка клинических данных и/или данных методов визуализации должна предшествовать мультидисциплинарному обсуждению и лучше всего это может сделать хирург, особенно в сложных ситуациях.

### **3. Хирургически-морфологические (клинические) группы**

Понятие клинической группы базируется на интраоперационных данных и послеоперационном морфологическом статусе с обязательной окончательной патологоанатомической верификацией краев резекции, остатков опухоли, метастатических л/у, цитологическим исследованием плевральной и перитонеальной жидкости при необходимости.

**4. Хирургические принципы** основаны на широком и полном удалении первичной опухоли в пределах окружающих нормальных тканей, что должно выполняться всегда при первичных и повторных операциях, если это возможно. Этот принцип более применим при локализации опухоли на конечностях и туловище, чем в области головы и шеи, но адекватно удалить опухоль с окружающими тканями, свободными от опухоли, необходимо, если это технически выполнимо и не приводит к недопустимой потере функции органа. Исключением к данному подходу являются первичные опухоли орбиты и некоторые урогенитальные опухоли, когда опухоль исходит из мышц, то удаление всей мышцы или всего мышечного комплекса может быть необязательным. Однако, нужно стремиться к адекватному определению и дальнейшему исследованию краев резекции. В случае отсутствия опухоли в крае резекции и остаточной опухоли выставляется клиническая группа

I, при наличии микроскопических признаков опухоли в крае резекции – клиническая группа II, макроскопически определяемая остаточная опухоль – клиническая группа III.

#### **4.1. Края.**

Хирург должен пометить все края резекции удаленной опухоли и ориентировать образцы относительно операционного поля, что необходимо для точной морфологической оценки. Узкие края резекции неизбежны в некоторых случаях (голова и шея), в этих случаях хирург должен взять множество отдельных кусочков нормальных тканей вокруг краев резекции, и они должны быть отмечены и представлены отдельно для морфологического исследования. Связь с морфологом обязательна, чтобы убедиться в точности результата исследования краев резекции. Опухоль не должна быть разделена пополам или разделена на части до предоставления патологоанатому. Любой подозрительный участок или макроскопически остаточная опухоль должна быть отмечена скрепками для последующей точной разметки полей облучения.

#### **4.2. Лимфодиссекция.**

Должна быть выполнена клиническая и/или с помощью методов визуализации оценка регионарных л/у ответственным хирургом до операции, что очень важно. Необходимо морфологическое подтверждение клинически подозрительных на метастазы л/у. Рекомендуются открытая биопсия, но после дополнительного обсуждения между хирургом и морфологом может быть достаточна аспирационная биопсия. Морфологическая оценка клинически невовлеченных л/у требуется при локализации опухоли на конечностях и у мальчиков в возрасте 10 и более лет с паратестикулярными опухолями. Для большинства локализаций наиболее оправдан метод хирургической оценки л/у. Профилактическая радикальная лимфодиссекция используется при других злокачественных новообразованиях, но не является необходимой при РМС у детей, кроме пациентов с паратестикулярными опухолями. Радикальная двусторонняя лимфодиссекция применяется при некоторых других злокачественных тестикулярных опухолях, но не является необходимой и уместной при тестикулярной РМС у детей. Однако, одностороннее ипсилатеральное (на стороне первичной опухоли) удаление ретроперитонеальных л/у требуется у всех мальчиков 10 лет и старше и у пациентов младше 10 лет с вовлеченными л/у узлами по данным КТ.

#### **5. Повторное удаление опухоли до начала лечения.**

Первичная операция (биопсия или удаление как при доброкачественной опухоли) может быть выполнена до установления диагноза и\ или до привлечения команды онкологов, что может привести к ситуациям, при которых определяется большая остаточная опухоль или выявляются микроскопически пораженные опухолью края резекции или отсутствует уверенность относительно чистоты краев резекции и наличия остаточной опухоли.

Если операция и морфологическое исследование не выполнялось, как описано в разделе 4, то нет уверенности в радикальности операции, даже если края резекции считаются чистыми. При всех

обстоятельствах повторное удаление опухоли должно быть применено везде, где оно выполнимо, если его не считают недопустимым и если оно не приводит к функциональным нарушениям. Это предполагает широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей с бережной маркировкой и тщательным исследованием краев резекции. Этот подход особенно применим к опухолям конечностей и туловища, но должен быть применен везде. Операцию необходимо выполнять до облучения и химиотерапии.

Клиническая группа определяется на основе морфологического заключения после операции.

Данную операцию (повторное удаление опухоли до начала лечения) следует рассматривать как расширенную биопсию. В заключении, повторные операции не желательны и им должны предшествовать мультидисциплинарные обсуждения и все показания к вмешательству должны быть рассмотрены и выслушаны на хирургическом консилиуме.

#### **6. Повторные операции (SLO - second look operation) или отсроченные первичные.**

Повторная операция, для определения ответа на терапию для клинической группы III, после повторных диагностических методов визуализации. Те пациенты, у которых есть клинически полный или частичный ответ на лечение и некоторые пациенты с отсутствием ответа или стабилизацией заболевания – кандидаты на SLO. У пациентов с полным ответом на лечение SLO может иметь ограниченную роль. Цель SLO – подтвердить клинический ответ, оценить степень лечебного патоморфоза и удалить остаточную опухоль, чтобы достигнуть локального контроля над опухолью.

Для наружных локализаций, таких как туловище, промежность и конечности должно быть выполнено полное удаление остаточной опухоли. Края резекции должны быть маркированы, как указано в п.4.1.

Могут потребоваться лоскуты на питающей ножке и/ или трансплантаты. Для реконструкции и закрытия раны, что особенно важно при облучении.

При отсутствии клинических данных за наличие признаков заболевания, показана биопсия тканей из области первичной локализации опухоли для подтверждения клинической оценки. Для полостных локализаций, таких как брюшная и грудная полость – лапаро- или торакотомия и в некоторых случаях торако- или лапароскопия необходимы для оценки эффекта лечения, а оценка должна быть настолько полной, насколько это возможно.

Определяемая методами визуализации и клинически остаточная опухоль подвергается биопсии, если полное удаление невозможно и все находки бережно документируются.

**Терапия пациентов с другими саркомами мягких тканей (ДСМТ)**

**Обследование, контроль лечения, стадирование аналогично РМС**

## Синовиальная саркома

IRS группа I,  $\leq 5$  см → только операция

IRS группа I,  $> 5$  см → IFO-DOXO x 4

IRS группа II,  $\leq 5$  см → IFO-DOXO x 3 – RXT 50.4 Гр

IRS группа II,  $> 5$  см → IFO-DOXO x 3 – IFOx2 + RXT 54 Гр - IFO-DOXO x1

IRS группа III/IV → IFO-DOXO x 3 – локальная терапия (S/RXT + IFO x2) + IFO-DOXO x1

## ДСМТ

IRS Группа I,  $\leq 5$  см → операция

IRS Группа I,  $> 5$  см

→ G1 → операция

→ G2 → RXT 50.4Гр

→ G3 → IFO-DOXO x 3 – IFO x 2 + RXT 50.4 Гр – IFO-DOXO x 1

IRS группа II/ N0

→ G1 → операция

→ G2-G3,  $\leq 5$  см → RXT 54 Гр

→ G2,  $> 5$  см → RXT 54 Гр

→ G3,  $> 5$  см → IFO-DOXO x 3 – IFO x 2 + RXT 54 Гр – IFO-DOXO x 1

IRS III / IV → IFO-DOXO x 3 – локальная терапия (S/RXT + IFO x 2) + IFO-DOXO x 2

ифосфамид 3г/м<sup>2</sup>/день, на 3 дня + доксорубин 37,5 мг/м<sup>2</sup>/день, в течение 2 дней

каждые 21 дней 3, 4 или 5 циклов в соответствии с группой риска

± один ифосфамид 3 г/м<sup>2</sup>/день 3, в течение 2 дней, если проводится одновременно с лучевой терапией

максимальная кумулятивная доза доксорубина = 375 мг/м<sup>2</sup>

максимальная суммарная доза ифосфамида = 57 г/м<sup>2</sup>

Следует отметить, что хирургия является основой лечения при ДСМТ. Качество операции является критическим показателем для выживаемости.

## Список литературы:

1. Anderson JR, Ruby E, Link M, et al. Identification of a favorable subset of patients (pts) with metastatic (MET) rhabdomyosarcoma (RMS): a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG). [Abstract] Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 16: A1836, 510a, 1997.

2. Bergeron C, Thiesse P, Rey A, et al: Revisiting the role of doxorubicin in the treatment of rhabdomyosarcoma: An up-front window study in newly diagnosed children with high-risk metastatic disease. *Eur J Cancer* 44:427-431, 2008
3. Bomgaars LR, Bernstein M, Krailo M, et al: Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25:4622-4627, 2007
4. Frei E. , Canellos GD. Dose:a critical Factor in cancer chemotherapy. *Am. J. Med.* 69:585-94 1979
5. Gordon T, McManus A, Anderson J, et al. United kingdom Children's Cancer Study Group: United Kingdom Cancer Cytogenetics Group: Cytogenetic abnormalities in 42 rhabdomyosarcoma: a United Kingdom Cancer Cytogenetics Group Study. *Med Pediatr Oncol* 36 (2): 259-67, 2001.
6. Gurney JG, Young JL, Roffers SD, et al. Soft tissue sarcomas. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649. Available online. Last accessed April 25, 2002, pp 111-123.
7. Hawkins DS, Anderson JR, Paidas CN, et al. Improved outcome for patients with middle ear rhabdomyosarcoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 19 (12): 3073-9, 2001.
8. Judy Felgenhauer, Douglas Hawkins, Thomas Pendergrass et al. Very Intensive, Short-Term Chemotherapy for Children and Adolescents With Metastatic Sarcomas. *Med. and Ped. Oncology* 34:29-38 (2000)
9. Klem ML, Grewal RK, Wexler LH, Schoder H, Meyers PA, Wolden SL. PET for staging in rhabdomyosarcoma: an evaluation of PET as an adjunct to current staging tools. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:9–14.
10. Klingebliel T, Pertl U, Hess CF, et al. Treatment of children with relapsed soft tissue sarcoma: report of the German CESS/CWS REZ 91 trial. *Med Pediatr Oncol* 30 (5): 269-75, 1998.
11. Koscielniak E, Jurgens H, Winkler K, et al. Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study. *Cancer* 70 (10): 2557-67, 1992.
12. Kung FH, Desai SJ, Dickerman JD, et al. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood: a Pediatric Oncology Group Phase I/II study. *J Pediatr Hematol Oncol* 17 (3): 265-9, 1995.
13. Marcus KC, Grier HE, Shamberger RC, Gebhardt MC, Perez-Atayde A, Silver B, Tarbell NJ. Childhood soft tissue sarcoma:A 20 year experience. *J Pediatr* 1997;131:603–7.
14. Neville HL, Andrassy RJ, Lobe TE, et al. Preoperative staging, prognostic factors, and outcome for extremity rhabdomyosarcoma: a preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991-1997). *J Pediatr Surg* 35 (2): 317-21, 2000.

15. Newton WA, Gehan EA, Webber BL et al. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification—an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1995 ; 76 :1073 -1085.
16. Pappo AS, Lyden E, Breneman J, et al. Up-front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: an intergroup rhabdomyosarcoma study. *J Clin Oncol* 19 (1): 213-9, 2001.
17. Parham DM Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. *Mod Pathol* 14 (5): 506-14, 2001.
18. Pratt CB, Pappo AS, Gieser P, et al.: Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of surgically resected pediatric nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 17 (4): 1219, 1999.
19. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 23(4): 215-220, 2001
20. Saylors RL, Stine KC, Sullivan J, et al. The Pediatric Oncology Group: Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol* 19 (15): 3463-9, 2001
21. Skytting B, Meis-Kindblom JM, Larsson O, et al.: Synovial sarcoma--identification of favorable and unfavorable histologic types: a Scandinavian sarcoma group study of 104 cases. *Acta Orthop Scand* 70 (6): 543-54, 1999.
22. Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 20 (11): 2672-9, 2002
23. Tateishi U, Hosono A, Makimoto A, et al. Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma. *Ann Nucl Med.* 2009;23:155–161.
24. Van de Rijn M, Barr FG, Collins MH, et al.: Absence of SYT-SSX fusion products in soft tissue tumors other than synovial sarcoma. *Am J Clin Pathol* 112 (1): 43-9, 1999.
25. Van de Rijn M, Barr FG, Xiong QB, et al.: Poorly differentiated synovial sarcoma: an analysis of clinical, pathologic, and molecular genetic features. *Am J Surg Pathol* 23 (1): 106-12, 1999.