

Результаты лечения рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей. Собственный 15-летний опыт

А.П. Казанцев¹, Х.И. Жуманиёзов², П.А. Керимов¹, М.В. Рубанская¹, М.А. Рубанский¹, О.А. Капкова¹,
А.С. Темный¹, Х.А. Аббасов¹, Г.А. Хакимов³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²кафедра госпитальной детской хирургии и онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института;
Республика Узбекистан, 100140 Ташкент, ул. Богишамол, 223;

³Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии;
Республика Узбекистан, 100179 Ташкент, ул. Фароби, 383

Контакты: Александр Сергеевич Темный krooyk93@gmail.com

Введение. Несмотря на существенные успехи в лечении рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей, в последние 3 десятилетия нерешенными остаются вопросы выбора оптимальных комбинаций химиопрепаратов, интенсивности химиотерапии, объемов и сроков проведения лучевой терапии, тактики в отношении резидуальных опухолей.

Цель исследования – представить 15-летний опыт лечения локализованной и местно-распространенной рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей.

Материалы и методы. В исследование включены 86 пациентов (средний возраст 8,4 года (0,7–17 лет)) с эмбриональной рабдомиосаркомой мочеполовой системы, получавших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2000 по 2016 г. Лечение проводили согласно риск-адаптированным клиническим протоколам (IRS, SIOP, CWS-10, ДОРМС-6) на базе критериев TNM, IRSG и COG.

Результаты. Десятилетняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость в общей группе составила 76 и 72 % соответственно.

Заключение. Показаны эффективность риск-адаптированной терапии рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей, необходимость поиска новых подходов для пациентов с нерадикально удаленными и резидуальными опухолями.

Ключевые слова: рабдомиосаркома, группа риска, риск-адаптированная терапия, дети, резидуальная опухоль

Для цитирования: Казанцев А.П., Жуманиёзов Х.И., Керимов П.А. и др. Результаты лечения рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей. Собственный 15-летний опыт. Онкоурология 2019;15(2):107–117.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-107-117

The results of treatment of urogenital system rhabdomyosarcoma in children. 15-years of experience

A.P. Kazanste¹, Kh.I. Jumaniyozov², P.A. Kerimov¹, M.V. Rubanskaya¹, M.A. Rubanskiy¹, O.A. Kapkova¹,
A.S. Temnyi¹, Kh.A. Abbasov¹, G.A. Khakimov³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Department of Hospital Pediatric Surgery and Oncology, Tashkent Medical Pediatric University;
223 Bogishamol St., Tashkent 100140, Republic of Uzbekistan;

³Tashkent City Department, Republican Special Scientifically Practical Center of Oncology and Radiology;
383 Farobi St., Tashkent 100179, Republic of Uzbekistan

Background. Despite significant successes in treatment of rhabdomyosarcoma of urogenital system in children there are unresolved questions of choice of optimal chemotherapy combinations, intensity of chemotherapy, volumes and terms of radiotherapy, tactics of treatment residual tumors in last 3 decades.

The objective: show 15 years experience of treatment local and locally prevalent rhabdomyosarcoma urogenital system in children. The prognosis for children and adolescents with rhabdomyosarcoma has improved with refinements in multi-modal therapy.

Materials and methods. In research are included 86 patients with a median age of 8.4 (0.7–17) with a local genitourinary rhabdomyosarcoma, treated in N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology from 2000 to 2016. All patients were treated in different risk-adopted clinical protocol included chemotherapy and radiotherapy (IRS, SIOP, CWS and local protocol DORMS-6).

Results. A 10-year overall survival and disease-free survival rates were 76 and 72 % in the entire group rhabdomyosarcoma patients, respectively.

Conclusion. The effectiveness of the risk-adopted strategy in the genitourinary rhabdomyosarcoma treatment as well as the need of new approaches and in the cases of residual viable tumor after induction chemotherapy was demonstrated.

Key words: rhabdomyosarcoma, group of risk, risk-adopted therapy, children, residual tumor

For citation: Kazanstev A.P., Jumaniyozov Kh.I., Kerimov P.A. et al. The results of treatment of urogenital system rhabdomyosarcoma in children. 15-years of experience. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(2):107–17.

Введение

Несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости рабдомиосаркомы (РМС) среди всех злокачественных новообразований детского возраста (около 4–8 %), проблема ее лечения стоит остро и в настоящее время является предметом многочисленных исследований [1]. Около 20 % РМС первично исходит из органов мочеполовой системы, поражая преимущественно детей в возрасте от 2–4 и до 15–19 лет [2]. При этом в 90 % случаев при этой локализации встречается эмбриональная РМС [3]. Благодаря правильному стадированию, распределению по группам риска, внедрению риск-адаптированных программ лечения, дифференцированному подходу к локальному контролю, совершенствованию сопроводительной терапии на настоящий момент удалось в целом увеличить общую выживаемости (ОВ) пациентов с локализованной или местно-распространенной РМС у детей до 75–85 % по сравнению с 55 % в начале 70-х годов прошлого века [4, 5]. Однако ряд вопросов, таких как оптимальные комбинации химиопрепаратов, интенсивность химиотерапии, объемы и сроки проведения лучевой терапии (ЛТ), тактика в отношении резидуальных опухолей, остается до конца нерешенным. В статье представлен 15-летний опыт лечения локализованной и местно-распространенной РМС мочеполовой системы в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина с учетом современных представлений.

Материалы и методы

В исследование были включены 86 пациентов в возрасте до 18 лет (35 мальчиков и 51 девочка). Средний возраст на момент постановки диагноза

составил 8,4 года (0,7–17 лет). У всех детей диагностирована локализованная или местно-распространенная эмбриональная РМС мочеполовой системы. Все пациенты получали лечение или находились под наблюдением в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина в период с 2000 по 2016 г. В исследование включены пациенты из групп низкого и промежуточного риска согласно критериям Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG). На момент постановки диагноза 59 (69 %) больных были младше 10 лет. В группу низкого риска включены 63 (73 %) пациента, в группу промежуточного риска – 23 (27 %). Пациенты группы высокого риска и пациенты с альвеолярной РМС не были включены в исследование. Лечение пациентов групп низкого и промежуточного риска проводили по различным клиническим протоколам, предусмотренным для терапии мягкотканых сарком. В большинстве случаев применяли программы терапии на базе американских (IRS), европейских (SIOP или CWS-10), а также российских (ДОРМС-6) протоколов. ЛТ проводили в сроки от 2,5 до 6,0 мес от момента постановки диагноза в вариантах дистанционной гамма-терапии или внутрисполостной ЛТ. Анализируемые программы лечения хотя и отличались по комбинации химиопрепаратов и по времени начала ЛТ, тем не менее опирались на риск-адаптированный подход в зависимости от локализации первичной опухоли, ее распространенности (стадирование и TNM-классификация для РМС) и объема хирургического вмешательства (клиническая группа). Распределение по группам риска осуществляли на базе критериев TNM, IRSG и COG (табл. 1).

Таблица 1. Распределение локализованной эмбриональной рабдомиосаркомы мочеполовой системы по группам риска в зависимости от стадии и клинической группы (согласно рекомендациям COG)

Table 1. Distribution of the risk groups of localized embryonal rhabdomyosarcoma of the urogenital system by the stage and clinical group (according to the COG guidelines)

Группа риска Risk group	Стадия Stage	Клиническая группа Clinical group	Возраст Age
Низкий Low	I	I, II, III	Любой Any
	II, III	I, II	Любой Any
Промежуточный Intermediate	II, III	III	Любой Any

Согласно вышеизложенным критериям в исследование были включены 46 (53 %) пациентов с I стадией РМС, 18 (21 %) – со II и 22 (26 %) – с III. Подробно характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 2.

По клиническим группам больных распределяли следующим образом: I группа – 17 (20 %) больных, II – 33 (38 %) и III – 36 (42 %). Больше чем в половине случаев опухоль распространялась на окружающие ткани и органы (стадия T2 по классификации TNM). Так, в 25 % ($n = 22$) случаев диагностирована стадия T2bN0M0, в 20 % ($n = 17$) – T2aN0M0, в 14 % ($n = 12$) – T2bN1M0 и в 6 % ($n = 5$) – T2aN1M0. Только в 35 % ($n = 30$) случаев первичная опухоль была ограничена органом, откуда она происходила. Стадия T1aN0M0 диагностирована у 13 (15 %) пациентов, T1aN1M0 – у 2 (2 %), T1bN0M0 – у 11 (13 %) и T1bN1M0 – у 4 (5 %). Региональные метастазы были морфологически доказаны у 23 (27 %) пациентов. В 2 (2 %) случаях верифицирована стадия T1aN1M0, в 4 (5 %) – T1bN1M0, в 5 (6 %) – T2aN1M0 и в 12 (14 %) – T2bN1M0.

Средний объем первичной опухоли составил 67,9 см³ (17–220 см³).

Статистический анализ. Корреляционный анализ проводили с использованием метода кросстабуляции. Кривые выживаемости построены по методу Каплана–Майера. Достоверность различий параметрических данных определяли по критерию Стьюдента, непараметрических – по методу χ^2 . Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивали по методу *log-rank*. Для статистического анализа данных использовали программу SPSS 8.0.

Результаты

С учетом объема первичного хирургического вмешательства пациенты распределились следующим образом: наибольшее число пациентов были отнесены ко II и III клиническим группам (33 (38 %) и 36 (42 %) пациентов соответственно). Среди пациентов III клинической группы чаще была проведена резекция более 50 % объема опухоли – подгруппа IIIb (67 %, $n = 24$), биопсия – подгруппа IIIa (23 %, $n = 12$). Среди пациентов II клинической группы у более чем 2/3 пациентов удалось провести макроскопически полное удаление первичной опухоли – подгруппа IIa (76 %, $n = 25$). В подгруппы IIb и IIc были отнесены по 4 (12 %) пациента. В I клиническую группу были отнесены 17 (20 %) пациентов, при этом у 12 (71 %) больных первичная опухоль была удалена микроскопически радикально – клиническая подгруппа Ia. Соответственно, в подгруппу Ib ($n = 5$) были отнесены 29 % больных. Подробно распределение по клиническим группам представлено в табл. 3.

У 27 (31 %) пациентов была выполнена повторная операция типа *second look* в средний срок 19,7 нед

Таблица 2. Характеристика пациентов с эмбриональной рабдомиосаркомой мочеполовой системы

Table 2. Characteristics of the patients with embryonal rhabdomyosarcoma of the urogenital system

Показатель Characteristic	Значение Value
Всего пациентов, n Patients in total, n	86
Пол, n (%): Sex, n (%):	
мужской male	35 (41)
женский female	51 (59)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	8,4 (0,7–17)
Возраст, n (%): Age, n (%):	
≤10 лет ≤10 years	59 (69)
>10 лет >10 years	27 (31)
Локализация, n (%): Localization, n (%):	
влагалище/шейка матки vagina/cervix	23 (27)
мочевой пузырь/предстательная железа bladder/prostate	38 (44)
паратестикулярная paratesticular	25 (29)
Стадия, n (%): Stage, n (%):	
I	46 (53)
II	18 (21)
III	22 (26)
Клиническая группа, n (%): Clinical group, n (%):	
I	17 (20)
II	33 (38)
III	36 (42)
TNM-классификация, n (%): TNM classification, n (%):	
T1aN0M0	13 (15)
T1aN1M0	2 (2)
T1bN0M0	11 (13)
T1bN1M0	4 (5)
T2aN0M0	17 (20)
T2aN1M0	5 (6)
T2bN0M0	22 (25)
T2bN1M0	12 (14)
Группа риска, n (%): Risk group, n (%):	
низкий low	63 (73)
промежуточный intermediate	23 (27)
Средний объем опухоли (диапазон), см ³ Mean tumor volume (range), cm ³	67,9 (17–220)

Таблица 3. Оперативные вмешательства на первичной опухоли у пациентов с эмбриональной рабдомиосаркомой мочеполовой системы в общей группе и по локализациям с распределением по клиническим группам

Table 3. Surgical interventions on the primary tumor in the patients with embryonal rhabdomyosarcoma of the urogenital system of the total group and per localizations with distribution by clinical groups

Показатель/группа Characteristic/group	Влагалище/шейка матки Vagina/cervix	Мочевой пузырь/предстательная железа Bladder/prostate	Паратестикулярная Paratesticular	Всего Total
Всего пациентов, <i>n</i> Patients in total, <i>n</i>	23	38	25	86
Средний объем опухоли (диапазон), см ³ Mean tumor volume (range), cm ³	74 (18–142)	72 (26–220)	56 (17–111)	
Клиническая группа, <i>n</i> (%): Clinical group, <i>n</i> (%):				
I	3 (13)	6 (16)	8 (32)	17 (20)
Ia	2 (67)	5 (83)	5 (63)	12 (71)
Ib	1 (33)	1 (17)	3 (37)	5 (29)
II	4 (17)	14 (37)	15 (60)	33 (38)
IIa	3 (75)	12 (86)	10 (67)	25 (76)
IIb	1 (25)	–	3 (20)	4 (12)
IIc	–	2 (14)	2 (13)	4 (12)
III	16 (70)	18 (47)	2 (8)	36 (42)
IIIa	11 (69)	13 (72)	–	24 (67)
IIIb	5 (31)	5 (28)	2 (100)	12 (33)

(8–40 нед) от момента постановки диагноза и включения в программное лечение. При этом живые опухолевые клетки были выявлены в 56 % ($n = 15$) случаев. Этим пациентам в дальнейшем проведена смена режимов химиотерапии на более интенсивные. Им выполняли ЛТ в максимальных дозах, предусмотренных программой.

Всем, кроме 1 пациента в связи с отказом родителей, проводили химиотерапию, адаптированную по группам риска. В группе низкого риска (63 (73 %) пациента) химиотерапию выполняли 62 (98 %) пациентам. Среднее количество курсов химиотерапии – 7,2 (2–16). Подробно сведения по объему проведенной химиотерапии представлены в табл. 4.

В общей группе в 1-й линии химиотерапии чаще использовали комбинацию VA (винкристин, дактиномицин (актиномицин Д)) – в 30 % ($n = 25$) случаев. Химиотерапия по протоколу ДОРМС-6 в комбинации винкристин, дактиномицин, ифосфамид (VAI) проведена у 22 (26 %) и 20 (23 %) пациентов соответственно. Реже применяли химиотерапию, включающую винкристин, дактиномицин и циклофосфамид (VAC) – в 15 % ($n = 13$) случаев. По 2 (по 2 %) пациентов получили программное лечение по протоколу CWS-10 в комбинации CSE (карбоплатин, циклофосфамид, этопозид) и 1 (1 %) пациент – в комбинации VAI с включением этопозида и антрациклинов в 1-й линии. Химиотерапия различалась в зависимости от групп риска согласно требованиям используемых протоколов.

В группе низкого риска было проведено в среднем 7,2 (2–16) курсов химиотерапии vs. 8,9 (6–14) курсов в группе промежуточного риска ($p = 0,01$). Единственным различием между группами при анализе использованных схем химиотерапии явился тот факт, что курсы VA применялись у 40 % ($n = 25$) пациентов в группе низкого риска и не использовались в группе промежуточного риска ($p < 0,0001$). Лечение по программе ДОРМС-6 проведено в 22 % ($n = 14$) и 35 % ($n = 8$) случаев в группах низкого и промежуточного риска соответственно ($p = 0,28$), повторные курсы VAI – в 24 % ($n = 15$) и 22 % ($n = 5$) соответственно ($p = 0,4$). Имелся тренд в пользу более частого применения повторных курсов SAV в группе промежуточного риска – 30 % ($n = 7$) vs. 10 % ($n = 6$) в группе низкого риска ($p = 0,06$), однако разница не достигла достоверности. Два (3 %) пациента группы низкого риска получили терапию по протоколу CWS-10 (см. табл. 4). У 1 пациента группы низкого риска химиотерапию не проводили в связи с отказом родителей.

Лучевая терапия проведена 55 (64 %) из 86 пациентов, из них 49 (89 %) пациентам – дистанционная гамма-терапия и 6 (11 %) – внутрисполостная ЛТ. Средняя суммарная очаговая доза ЛТ составила 43,1 Гр (15–56 Гр). Среднее время начала ЛТ от момента постановки диагноза составило 15,6 нед (10–26 нед). Дозы, время начала и число пациентов, получивших ЛТ, различались в зависимости от клинической группы. Наибольшее число пациентов, получивших ЛТ,

Таблица 4. Химиотерапия у пациентов с эмбриональной рабдомиосаркомой мочеполовой системы в группах низкого и промежуточного рисков
Table 4. Chemotherapy in the patients with embryonal rhabdomyosarcoma of the urogenital system of low and intermediate risk

Показатель Characteristic	Общая группа Total group	Группа низкого риска Low risk group	Группа промежу- точного риска Intermediate risk group	<i>p</i> *
Всего пациентов, <i>n</i> Patients in total, <i>n</i>	86	63	23	
Число пациентов, получивших химиотерапию, <i>n</i> (%) Number of patients receiving chemotherapy, <i>n</i> (%)	85 (99)	62 (98)	23 (100)	0,98
Среднее количество курсов химиотерапии (диапазон) Mean number of chemotherapy courses (range)	7,7 (2–16)	7,2 (2–16)	8,9 (6–14)	0,01
Программа, <i>n</i> (%): Program, <i>n</i> (%):				
ДОРМС-6 DORMS-6	22 (26)	14 (22)	8 (35)	0,28
VA	25 (30)	25 (40)	–	<0,0001
VAI	20 (23)	15 (24)	5 (22)	0,4
VAC	13 (15)	6 (10)	7 (30)	0,06
CWS-10	2 (2)	2 (3)	–	–
VAI + этопозид и антрациклины VAI + etoposide and anthracyclines	1 (1)	–	1 (4)	–
CCE	2 (2)	–	2 (9)	–
отказ от химиотерапии refusal of chemotherapy	1 (1)	1 (1)	–	–
Прогрессирование на фоне 1-й линии химиотерапии, <i>n</i> (%) Progression with 1 st line chemotherapy, <i>n</i> (%)		5 (8)	4 (17)	0,3

*Различия между группами низкого и промежуточного риска.

*Differences between low and intermediate risk groups.

Примечание. VA – винкристин, дактиномицин (актиномицин Д); VAI – винкристин, дактиномицин, ифосфамид; VAC – винкристин, дактиномицин, циклофосфамид; CCE – карбоплатин, циклофосфамид, этопозид.

Note. VA – vincristine, dactinomycin (actinomycin D); VAI – vincristine, dactinomycin, ifosfamide; VAC – vincristine, dactinomycin, cyclophosphane; CCE – carboplatin, cyclophosphane, etoposide.

закономерно отмечено в III клинической группе – 86 % (*n* = 31) vs. 61 % (*n* = 20) и 24 % (*n* = 4) в клинических группах II и I соответственно. Разница между группами III vs. I и II и группами I vs. II в частоте проведения ЛТ была значимой ($p < 0,001$ и $p = 0,01$ соответственно). При этом средние дозы ЛТ в группах I, II и III составили 38,3 (32–45), 42,4 (15–50) и 44,2 (20–50) Гр и достоверно не различались ($p = 0,2$ III vs. I и II; $p = 0,6$ I vs. II). Значимые различия обнаружены при анализе времени начала ЛТ в зависимости от клинической группы. Наибольшая отсрочка по времени от момента начала терапии отмечена в III клинической группе. Так, в I группе ЛТ начиналась в среднем на 14,3 недели (11–18-й неделе) от момента начала лечения, в группе II – на 13,5 недели (10–22-й неделе) и в группе III – на 17,1 недели (10–26-й неделе) ($p < 0,001$ III vs. I и II; $p = 0,8$ I vs. II). Все 4 (100 %) пациента из I группы получили дистанционную гамма-терапию vs. 19 (95 %) и 26 (72 %) во II и III группах

соответственно. Внутриполостная ЛТ получена 1 (5 %) пациентом во II и 5 (28 %) в III клинических группах.

При анализе показаний к проведению ЛТ в зависимости от стадии заболевания также обнаружены закономерные значимые различия (табл. 5). Значимо больше пациентов с III стадией получили ЛТ по сравнению с менее продвинутыми стадиями заболевания. Так, при III стадии заболевания 19 (83 %) пациентов получили ЛТ в том или ином виде vs. 26 (57 %) пациентов с I стадией и 10 (59 %) пациентов со II стадией ($p = 0,016$ III vs. I и II; $p = 0,87$ I vs. II). При этом и доза ЛТ была значимо выше в группе пациентов с III стадией РМС и составила 47,1 Гр (36–56 Гр) vs. 41,7 (15–50) и 39,7 (20–50) Гр при I и II стадиях соответственно ($p = 0,001$ III vs. I и II; $p = 0,5$ I vs. II).

Двое пациентов погибли на фоне химиотерапии от токсичности. Причиной смерти стала инфекционная токсичность на фоне аплазии кроветворения. Годичная летальность составила 2,3 %.

Таблица 5. Лучевая терапия у пациентов с эмбриональной рабдомиосаркомой мочеполовой системы по стадиям
Table 5. Radiation therapy in patients with embryonal rhabdomyosarcoma of the urogenital system per stages

Показатель Characteristic	Стадия I Stage I	Стадия II Stage II	Стадия III Stage III	p
Всего пациентов, n Patients in total, n	46	17	23	
Число пациентов, получивших лучевую терапию, n (%) Number of patients receiving radiation therapy, n (%)	26 (57)	10 (59)	19 (83)	0,016 (III vs. I и II) 0,016 (III vs. I and II) 0,87 (I vs. II)
Вид лучевой терапии, n: Type of radiation therapy, n:				
дистанционная гамма-терапия external gamma therapy	21	10	18	
внутриполостная intracavitary	5	—	1	
Средняя доза (диапазон), Гр Mean dose (range), Gy	41,7 (15–50)	39,7 (20–50)	47,1 (36–56)	0,001 (III vs. I и II) 0,001 (III vs. I and II) 0,5 (I vs. II)
Начало лучевой терапии, недель от постановки диагноза Start of radiation therapy, weeks from diagnosis	15,9 (10–26)	13,3 (11–18)	16,7 (10–23)	0,3 (III vs. I и II) 0,3 (III vs. I and II) 0,04 (I vs. II)

В группе пациентов с РМС мочеполовой системы 10-летняя ОВ и безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 76 и 72 % в средний срок $14,0 \pm 0,7$ и $13,4 \pm 0,7$ года соответственно (рис. 1, 2). Всего зафиксировано 24 рецидива заболевания и 20 смертей пациентов (в 18 случаях от прогрессирования болезни и в 2 случаях от токсичности химиотерапии).

Значимым фактором прогноза при РМС у детей является возраст пациента на момент постановки

диагноза. Мы проанализировали ОВ и БРВ пациентов в возрасте ≤ 10 лет ($n = 59$, 15 событий ОВ и 19 событий БРВ) и > 10 лет ($n = 27$, 5 событий ОВ и 5 событий БРВ), включенных в исследование. Общая 10-летняя выживаемость составила 74 % vs. 81 % при среднем сроке наблюдения 13,7 года vs. 14,2 года в группах пациентов ≤ 10 лет и > 10 лет соответственно. БРВ составила 68 % vs. 81 % при среднем сроке наблюдения 12,5 года vs. 13,8 года. Разница не достигла

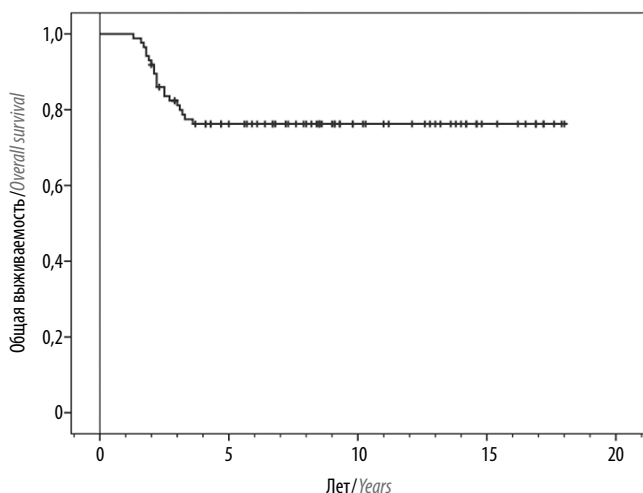


Рис. 1. Пятилетняя общая выживаемость всей группы пациентов с рабдомиосаркомой, $n = 86$ (20 событий). Общая выживаемость 76,2 %, средний срок $14,0 \pm 0,7$ года
Fig. 1. Five-year overall survival in the total group of patients with rhabdomyosarcoma, $n = 86$ (20 events). Overall survival was 76.2 %, mean duration was 14.0 ± 0.7 years

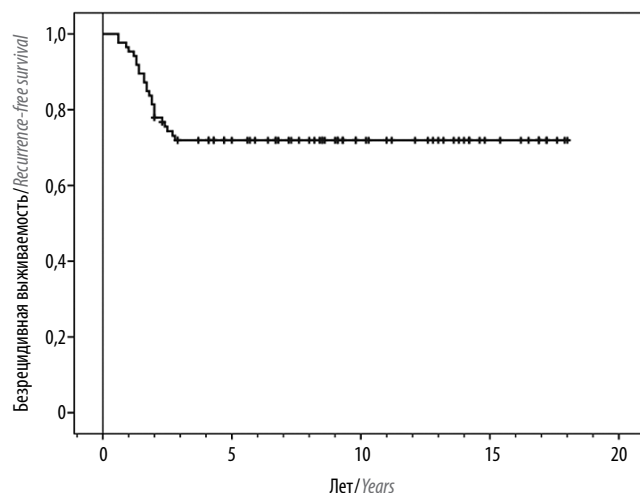


Рис. 2. Пятилетняя безрецидивная выживаемость всей группы пациентов с рабдомиосаркомой, $n = 86$ (24 события). Общая выживаемость 71,9 %, средний срок $13,4 \pm 0,7$ года
Fig. 2. Five-year recurrence-free survival in the total group of patients with rhabdomyosarcoma, $n = 86$ (24 events). Recurrence-free survival was 71.9 %, mean duration was 13.4 ± 0.7 years

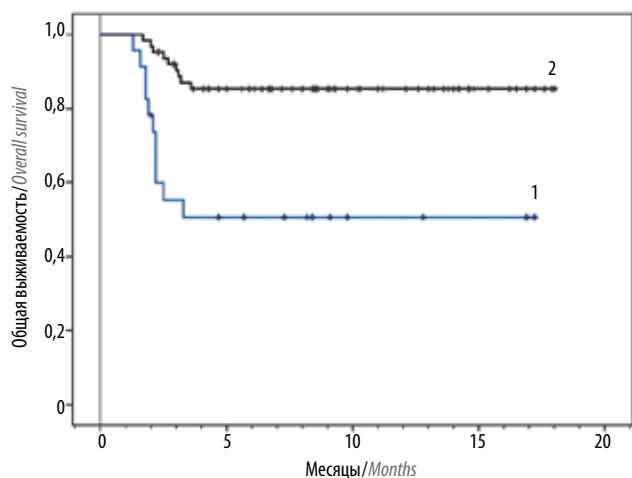


Рис. 3. Десятилетняя общая выживаемость по группам риска. 1 – группа промежуточного риска; 2 – группа низкого риска. Общая выживаемость 51 % vs. 85 %, средний срок наблюдения 9,9 года vs. 14,5 года, $p = 0,16$

Fig. 3. Ten-year overall survival per risk groups. 1 – intermediate risk group; 2 – low risk group. Overall survival was 51 % vs. 85 %, mean follow-up duration was 9.9 years vs. 14.5 years, $p = 0.16$

статистической достоверности ни в случае ОВ, ни в случае БРВ ($p = 0,5$ и $p = 0,2$ соответственно).

В группах низкого и промежуточного риска ОВ и БРВ составили 85 и 51 % при среднем сроке наблюдения 14,5 и 9,9 года, 81 и 47 % при среднем сроке наблюдения 13,9 и 9,0 года соответственно. Разница в выживаемости между группами не достигла статистической значимости ($p = 0,16$ и $p = 0,2$ соответственно) (рис. 3, 4). Всего в группах низкого и промежуточного риска при анализе ОВ зафиксированы 9 ($n = 63$) и 11 ($n = 23$) событий соответственно. При анализе БРВ зафиксировано по 12 рецидивов как в группе низкого, так и промежуточного риска.

При анализе 10-летней ОВ в зависимости от клинической группы пациентов с РМС мочеполовой системы в I, II и III группах зафиксированы 1 ($n = 17$), 2 ($n = 33$) и 17 ($n = 36$) событий (смерти пациентов) соответственно. ОВ составила 94 % vs. 94 % vs. 51 % при среднем сроке наблюдения 14,0 года vs. 13,8 года vs. 9,9 года соответственно. При анализе 10-летней БРВ в I, II и III группах зафиксированы 2 ($n = 17$), 4 ($n = 33$) и 18 ($n = 36$) событий (рецидива РМС, смерти пациентов) соответственно. БРВ составила 88 % vs. 88 % vs. 49 % при среднем сроке наблюдения 13,6 года vs. 13,2 года vs. 9,4 года. При этом разница в ОВ и БРВ между группой III и группами I и II была значимой в обоих случаях (ОВ: $p = 0,9$ (I vs. II), $p = 0,004$ (I и II vs. III); БРВ: $p = 0,99$ (I vs. II), $p = 0,015$ (I и II vs. III) соответственно). Анализ ОВ и БРВ в зависимости от стадии заболевания выявил следующие закономерности: ОВ и БРВ у пациентов со II стадией РМС составили 94 и 89 % при средних сроках наблюдения

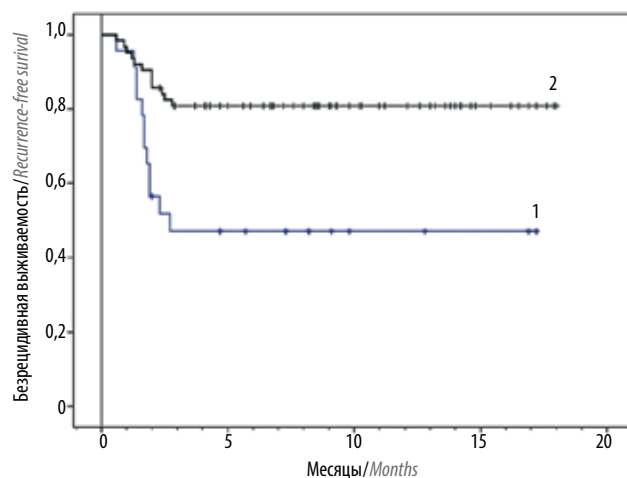


Рис. 4. Десятилетняя безрецидивная выживаемость по группам риска. 1 – группа промежуточного риска; 2 – группа низкого риска. Безрецидивная выживаемость 47 % vs. 81 %, средний срок наблюдения 9,0 года vs. 13,9 года, $p = 0,2$

Fig. 4. Ten-year recurrence-free survival per risk groups. 1 – intermediate risk group; 2 – low risk group. Recurrence-free survival was 47 % vs. 81 %, recurrence-free survival 9.0 years vs. 13.9 years, $p = 0.2$

13,1 и 12,7 года соответственно; у пациентов с I стадией – 82 и 78 % при средних сроках наблюдения 15,1 и 14,4 года соответственно, при этом разница не достигла статистической значимости ($p = 0,23$ и $p = 0,36$ соответственно); у пациентов с III стадией – 48 и 45 % при средних сроках наблюдения 9,4 и 8,7 года. При этом разница как в ОВ, так и в БРВ между пациентами с I и II стадиями против пациентов с III стадией достигла статистической значимости ($p = 0,002$ и $p = 0,004$ соответственно). ОВ и БРВ по стадиям представлены на рис. 5 и 6. Всего в группах пациентов с I, II и III стадиями РМС мочеполовой системы при анализе ОВ зафиксированы 8 ($n = 46$), 1 ($n = 18$) и 11 ($n = 22$) событий (смерти пациентов) соответственно; при анализе БРВ – 10, 2 и 12 рецидивов среди пациентов с I, II и III стадиями соответственно.

Сохранение резидуальной опухолевой массы после 4–8 курсов химиотерапии является фактором, отрицательно влияющим на выживаемость пациентов с РМС мочеполовой системы. В группе из 27 пациентов, прооперированных повторно (операция по типу second look) в связи с неполным ответом на лечение, наблюдалось 11 событий (смертей) vs. 9 событий среди 59 пациентов, не получивших повторные операции в связи с отсутствием резидуальной опухоли. ОВ составила 59 % при среднем сроке наблюдения 11,2 года vs. 85 % при среднем сроке наблюдения 14,5 года соответственно ($p = 0,017$). Значимая разница между группами выявлена и при анализе БРВ, которая составила 56 % при среднем сроке наблюдения 10,4 года vs. 80 % при среднем сроке наблюдения 12,8 года соответственно ($p = 0,036$). В группах отмечено по

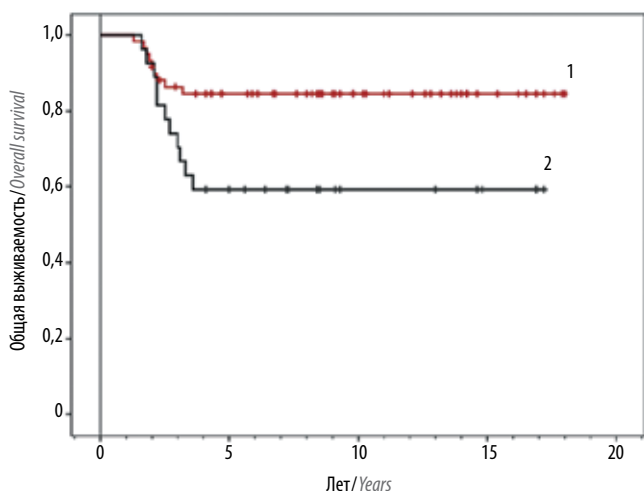


Рис. 5. Десятилетняя общая выживаемость пациентов с рабдомиосаркомой мочеполовой системы в зависимости от наличия остаточной опухоли после индуктивной терапии и повторной операции (second look). 1 – группа, в которой не проводилась повторная операция; 2 – группа, в которой повторная операция проводилась. Общая выживаемость 84,5 % vs. 59,3 %, средний период наблюдения 14,5 года vs. 11,2 года, $p = 0,017$

Fig. 5. Ten-year overall survival of patients with rhabdomyosarcoma of the urogenital system depending on the presence of residual tumor after induction therapy and repeat operation (second look). 1 – group without repeat operation; 2 – group with repeat operation. Overall survival was 84.5 % vs. 59.3 %, mean follow-up duration was 14.5 years vs. 11.2 years, $p = 0.017$

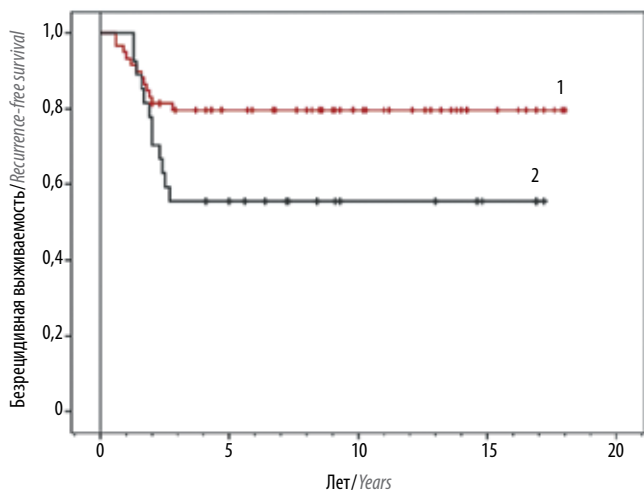


Рис. 6. Десятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с рабдомиосаркомой мочеполовой системы в зависимости от наличия остаточной опухоли после индуктивной терапии и повторной операции (second look). 1 – группа, в которой не проводилась повторная операция; 2 – группа, в которой повторная операция проводилась. Безрецидивная выживаемость 79,6 % vs. 55,6 %, средний период наблюдения 12,8 года vs. 10,4 года, $p = 0,036$

Fig. 6. Ten-year recurrence-free survival of patients with rhabdomyosarcoma of the urogenital system depending on the presence of residual tumor after induction therapy and repeat operation (second look). 1 – group without repeat operation; 2 – group with repeat operation. Recurrence-free survival was 79.6 % vs. 55.6 %, mean follow-up duration was 12.8 years vs. 10.4 years, $p = 0.036$

12 рецидивов среди 27 и 59 пациентов соответственно (см. рис. 5 и 6 соответственно).

Еще более значимая разница при анализе как ОВ, так и БРВ отмечена в группе пациентов, прооперированных повторно, у которых при гистологическом исследовании обнаружены живые опухолевые клетки (патоморфоз I–III степени), против группы пациентов, у которых гистологически зарегистрирован патоморфоз IV степени (рис. 7, 8). В 1-ю группу включены 15 (56 %) пациентов, во 2-ю – 12 (44 %). При анализе ОВ в 1-й группе отмечено 9 событий у 15 (60 %) пациентов vs. 2 события у 12 (17 %) пациентов в группе с полным патоморфозом после индуктивной химиотерапии (ОВ составила 40 % vs. 83 % при среднем сроке наблюдения 8,4 года vs. 13,8 года, $p = 0,027$). При анализе БРВ отмечено 10 событий vs. 2 события в группах соответственно (БРВ составила 33 % vs. 83 % при среднем сроке наблюдения 7,0 года vs. 13,8 года, $p = 0,013$ соответственно).

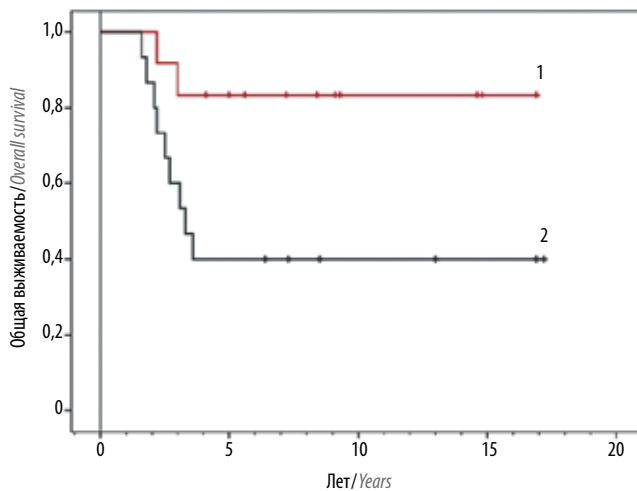


Рис. 7. Десятилетняя общая выживаемость пациентов с рабдомиосаркомой мочеполовой системы, прооперированных повторно (second look) в зависимости от обнаружения резидуальных опухолевых клеток. 1 – опухолевых клеток не обнаружено (патоморфоз IV степени); 2 – резидуальные опухолевые клетки (патоморфоз I–III степени). Общая выживаемость 83,3 % vs. 40,0 %, средний период наблюдения 13,8 года vs. 8,4 года, $p = 0,027$

Fig. 7. Ten-year overall survival of patients with rhabdomyosarcoma of the urogenital system who underwent repeat surgery (second look) depending on detection of residual tumor cells. 1 – no tumor cells detected (grade IV pathomorphosis); 2 – residual tumor cells detected (grade I–III pathomorphosis). Overall survival was 83.3 % vs. 40.0 %, mean follow-up duration was 13.8 years vs. 8.4 years, $p = 0.027$

Обсуждение

Впервые в России всестороннему анализу подверглись данные по лечению больных с локализованной и местно-распространенной эмбриональной РМС мочеполовой системы, полученные на большой и моноформной группе больных. Несмотря на то что применялись различные протоколы, это не компрометирует

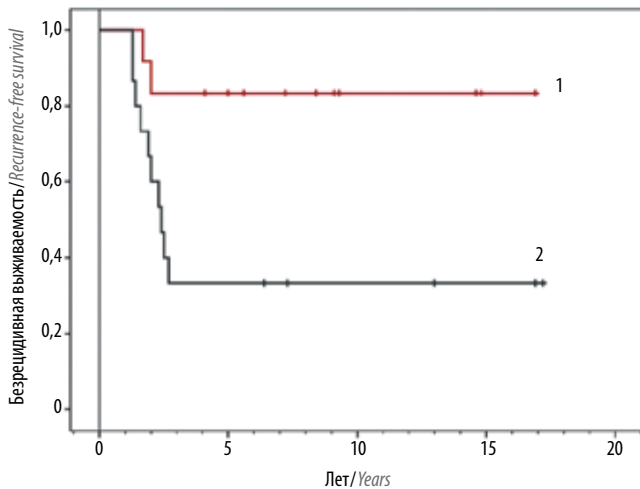


Рис. 8. Десятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов с рабдомиосаркомой мочеполовой системы, прооперированных повторно (second look) в зависимости от обнаружения резидуальных опухолевых клеток. 1 – опухолевых клеток не обнаружено (патоморфоз IV степени); 2 – резидуальные опухолевые клетки (патоморфоз I–III степени). Безрецидивная выживаемость 83,3 % vs. 33,3 %, средний период наблюдения 13,8 года vs. 7,0 года, $p = 0,013$

Fig. 8. Ten-year recurrence-free survival of patients with rhabdomyosarcoma of the urogenital system who underwent repeat surgery (second look) depending on detection of residual tumor cells. 1 – no tumor cells detected (grade IV pathomorphosis); 2 – residual tumor cells detected (grade I–III pathomorphosis). Recurrence-free survival was 83.3 % vs. 33.3 %, mean follow-up duration was 13.8 years vs. 7.0 years, $p = 0.013$

полученные данные, так как во всех случаях речь шла о терапии, адаптированной к группам риска и стадиям опухоли. При этом длительность, интенсивность программ, набор и дозы препаратов были сравнимы между собой. Полученные результаты ОВ и БРВ 76 и 72 % для наших пациентов с локализованной эмбриональной РМС сравнимы с данными исследований североамериканских и европейских кооперативных групп. При этом как ОВ, так и БРВ различались в группах низкого и промежуточного риска и составили 85 % vs. 51 % и 81 % vs. 47 % соответственно, однако не достигли статистической достоверности. В рандомизированном исследовании результатов протокола IRS-IV, объединившем РМС всех локализаций, 3-летняя ОВ в группе низкого риска также была выше, чем в группе промежуточного риска и составила 95 % vs. 78 % у больных с эмбриональной РМС, а 5-летняя БРВ – 88 % vs. 76 % [6]. Разница в ОВ и БРВ может быть объяснена прежде всего различными подходами к объему хирургического вмешательства в случае группы пациентов с РМС мочевого пузыря и предстательной железы [7]. Так, в протоколах IRS-III и IRS-IV около 20 % пациентов была проведена радикальная цистэктомия на первом этапе или на этапе повторной операции, что улучшило результаты лечения в целом [8]. В рамках анализируемых программ НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина радикальная цистэктомия была

проведена только в 3 % случаев. Значимость объема оперативного лечения показали европейские и международные протоколы, в которых доля радикальных цистэктомий, в частности, и агрессивность программ первичной терапии, в целом, традиционно ниже. Так, в немецком протоколе CWS-96 ОВ составила 88 % vs. 40 % в группах больных с полной и неполной резекцией опухоли соответственно [9]. В протоколах SIOP ММТ-84 и ММТ-95 результаты 5-летней ОВ и БРВ для пациентов с РМС мочевого пузыря и предстательной железы составили 80 и 60 % и 82 и 67 % соответственно [10].

Интенсивность химиотерапии в исследуемой нами когорте пациентов группы низкого риска была выше, чем в зарубежных протоколах. Более половины пациентов (57 %) получили терапию с использованием 3 препаратов, включая циклофосфамид или ифосфамид в добавление к винкристину и дактиномицину. На наш взгляд, этот подход не оправдан и ведет к увеличению токсичности лечения и развитию отдаленных побочных эффектов в этой группе с благоприятным прогнозом. Химиотерапия винкристином и дактиномицином при условии благоприятной локализации и гистологии опухоли, микроскопически или макроскопически радикального ее удаления (клинические группы I и II) обеспечивает высокую выживаемость на уровне 90–95 % и не требует интенсификации [6, 10]. При лечении пациентов с эмбриональной РМС группы промежуточного риска увеличение курсовой дозы алкилирующих агентов (циклофосфамид или ифосфамид) и добавление их к схеме винкристина – дактиномицина повышают БРВ с 72 % в IRS-III до 78 % в IRS-IV ($p = 0,02$). При этом суммарные дозы винкристина и дактиномицина были снижены на 30 и 50 % соответственно [6]. Однако этот эффект был отмечен только у больных I и II клинических групп, а также у больных с полным ответом на индуктивную терапию. В III группе и при сохранении резидуальной опухолевой массы на фоне индукции дозовая интенсификация алкилирующих агентов была не эффективна и не позволила добиться увеличения выживаемости (БРВ и ОВ 72 % vs. 75 % и 80 % vs. 82 % соответственно). Добавление химиопрепаратов карбоплатина, этопозида, эпирубицина к схеме IVA не дало повышения как ОВ, так и БРВ [5, 10]. Эти данные совпадают с результатами нашего исследования.

Отдельного внимания и обсуждения заслуживает группа пациентов с локализованной эмбриональной РМС мочеполовой системы, у которых резидуальная опухолевая масса сохранялась после 4–8 курсов индуктивной химиотерапии. В этой группе как ОВ, так и БРВ была значимо ниже, чем среди пациентов, достигших полного эффекта после операции и/или комбинированного лечения (59 % vs. 85 % и 56 % vs. 80 %, $p = 0,017$ и $p = 0,036$ соответственно). При этом, если

после повторной операции, проведенной в среднем на 19,7 недели (8–40-й неделе), выявлялись живые клетки опухоли (56 % случаев), то это дополнительно отрицательно сказывалось на результатах. Выявленная тенденция к ухудшению прогноза при наличии резидуальной опухоли полностью согласуется с результатами зарубежных исследований. В протоколе IRS-IV ОВ и БСВ составили 67 % vs. 89 % и 53 % vs. 81 % в группах с обнаруженными резидуальными клетками РМС и без таковых соответственно [11]. Опухолевые клетки были выявлены в 59 % повторных операций. Интересно, что хотя повторные операции в протоколе IRS-IV проводились на 46–47-й неделе от начала лечения, результаты выживаемости были сравнимы с представленными нами, где больные в среднем оперировались повторно более чем в 2 раза раньше.

Заключение

Для получения высоких показателей излечения детей с локализованной РМС мочеполовой системы необходимо их четкое распределение и лечение в зависимости от клинических групп, стадий и групп риска согласно современным критериям.

Нет необходимости перелечивать пациентов группы низкого риска, включая в химиотерапевтические

схемы дополнительные препараты и увеличивая продолжительность лечения.

Целесообразно интенсифицировать химиотерапию для пациентов группы промежуточного риска, чтобы доза циклофосфида составляла не менее 2000 мг/м² на курс или эквивалентную дозу по ифосфамиду. Не целесообразно добавлять к схеме лечения дополнительные препараты при наличии выраженного клинического и радиологического ответа на индуктивную терапию.

В целях предотвращения развития химиорезистентности опухоли кажется необходимым проводить повторные операции на 18–22-х неделях от начала лечения при сохранении резидуальной опухолевой массы и интенсифицировать лечение при обнаружении живых клеток РМС в удаленном образце. В этом случае следует не только изменять схемы химиотерапии, но и применять более агрессивную хирургическую тактику и максимально возможные дозы и объемы ЛТ. В целом более агрессивная тактика в отношении эмбриональной РМС, свойственная североамериканской группе COG, по сравнению с европейскими группами, кажется нам оптимальной для применения в условиях российской системы онкологической помощи детям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hawkins D.S., Spunt S.L., Skapek S.X. COG Soft Tissue Sarcoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Soft tissue sarcomas. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(6):1001–8. DOI: 10.1002/pbc.24435.
- Ritchey M.L., Shamberger R.C. Pediatric Urologic Oncology. In: Campbell-Walsh Urology. 10th edn. Ed.: A.J. Wein. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. Pp. 3704–9.
- Meza J.L., Anderson J., Pappo A.S. et al. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies III and IV. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3844–51. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3801.
- Maurer H.M., Beltangady M., Gehan E.A. et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer* 1988;61(2):209–20.
- Crist W.M., Anderson J.R., Meza J.L. et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-iv: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001;19(12):3091–102. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.12.3091.
- Baker K.S., Anderson J.R., Link M.P. et al. Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2427–34. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.12.2427.
- Raney R.B. Jr, Gehan E.A., Hays D.M. et al. Primary chemotherapy with or without radiation therapy and/or surgery for children with localized sarcoma of the bladder, prostate, vagina, uterus, and cervix. A comparison of the results in Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II. *Cancer* 1990;66(10):2072–81.
- Raney B., Anderson J., Jenney M. et al. Late effects in 164 patients with rhabdomyosarcoma of the bladder/prostate region: a report from the International Workshop. *J Urol* 2006;176(5):2190–5. DOI: 10.1016/j.juro.2006.07.064.
- Seitz G., Dantonello T.M., Int-Veen C. et al. Treatment efficiency, outcome and surgical treatment problems in patients suffering from localized embryonal bladder/prostate rhabdomyosarcoma: a report from the Cooperative Soft Tissue Sarcoma Trial CWS-96. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(5):718–24. DOI: 10.1002/pbc.22950.
- Oberlin O., Rey A., de Toledo J.S. et al. Randomized comparison of intensified sixdrug *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):2457–65. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.3287.
- Raney B., Stoner J., Anderson J. et al. Impact of tumor viability at second-look procedure before completing treatment on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group protocol IRS-IV 1991–97: a report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Surg* 2010;45:2160–8.

Вклад авторов

А.П. Казанцев, П.А. Керимов: получение данных для исследования;
Х.И. Жуманиёзов, Х.А. Аббасов, Г.А. Хакимов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
М.В. Рубанская: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования;

М.А. Рубанский, О.А. Капкива: написание текста рукописи, разработка дизайна исследования;
А.С. Темный: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, разработка дизайна исследования.
Authors' contributions
A.P. Kazanstevev, P.A. Kerimov: obtaining data for research;
Kh.I. Jumaniyozov, Kh.A. Abbasov, G.A. Khakimov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
M.V. Rubanskaya: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, developing the research design;
M.A. Rubanskiy, O.A. Kapkova: article writing, developing the research design;
A.S. Temnyi: article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.П. Казанцев/A.P. Kazanstevev: <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
П.А. Керимов/P.A. Kerimov: <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
М.В. Рубанская/M.V. Rubanskaya: <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
М.А. Рубанский/M.A. Rubanskiy: <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>
О.А. Капкива/O.A. Kapkova: <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>
А.С. Темный/A.S. Temnyi: <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>
Х.А. Аббасов/Kh.A. Abbasov: <https://orcid.org/0000-0002-0671-2995>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.
Informed consent. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Статья поступила: 21.03.2019. **Принята к публикации:** 29.04.2019.
Article received: 21.03.2019. **Accepted for publication:** 29.04.2019.