

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**Родина Анастасия Дмитриевна**

**ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
ДЕТЕЙ С РАБДОМИОСАРКОМОЙ ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЙ  
ЛОКАЛИЗАЦИИ С ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ  
И/ИЛИ ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,

профессор

**Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**

Москва - 2025 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.....	37
2.1. Характеристика пациентов.....	37
2.1.1. Характеристика пациентов контрольной группы.....	45
2.1.2. Характеристика пациентов основной группы.....	48
2.1.3. Методы исследования.....	51
2.2. Методы лечения.....	54
2.2.1. Методы лечения пациентов контрольной группы.....	54
2.2.2. Методы лечения пациентов основной группы.....	58
2.2.3. Оценка ответа на лечение.....	61
2.2.4. Статистическая обработка результатов.....	70
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РАБДОМИОСАРКОМОЙ ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ С ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ И/ИЛИ ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ.....	73
3.1. Результаты лечения детей (контрольная группа) с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением.....	73
3.2. Результаты лечения детей (основная группа) с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием.....	77
3.2.1. Токсичность и модификация дозы.....	82
3.3. Сравнение результатов лечения пациентов в контрольной и основной группах.....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88
ВЫВОДЫ.....	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень её разработанности

Параменингеальные опухоли – это группа новообразований, расположенных вблизи основания черепа. К ним относятся опухоли, возникающие в полости носа и околоносовых пазухах, носоглотке, крылонебной и подвисочной ямках, среднем ухе, а также опухоли глазницы, прорастающие внутрь черепа – интракраниальное распространение. Эти опухоли, развиваясь в указанных областях, часто поражают несколько соседних анатомических зон и могут распространяться интракраниально [1]. Злокачественные параменингеальные опухоли представлены разнообразными типами, среди которых наиболее распространены рабдомиосаркома, эстезионеробластома и недифференцированный рак. Рабдомиосаркома лидирует по распространенности среди сарком мягких тканей у детского населения [2]. При первичном обращении в специализированное онкологическое учреждение в 20–25% диагностируются регионарные метастазы в лимфатических узлах шеи, отдаленные метастазы в легких, костях, костном мозге, а также лептоменингеальные метастазы у 7% пациентов [3, 4]. До начала 1960-х годов золотым стандартом в лечении пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации было удаление первичной опухоли с последующей лучевой терапией (в случае нерадикальной операции). Общая выживаемость составляла 5% [5]. На сегодняшний день, согласно рекомендациям детской онкологической группы (COG), данной когорте пациентов проводится комбинированное интенсивное противоопухолевое лечение, включающее в себя многокомпонентную химиотерапию, лучевую терапию, используются современные хирургические технологии [6]. В результате, общая 5-летняя выживаемость возросла до 73%. На сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе представлены работы, посвященные профилактике лептоменингеального метастазирования более частой патологии детского возраста, в частности лейкозов, первичных опухолей центральной

нервной системы. В русскоязычной литературе не представлены подробные данные об интратекальной химиотерапии у детей с рабдомиосаркомами параменингеальной локализации. В лекарственном лечении больных с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием имеет особое значение методы введения и возможности преодоления гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) противоопухолевыми препаратами [7]. Системный способ введения противоопухолевых препаратов оказывает не полное терапевтическое воздействие на опухоль из-за неспособности преодолеть гематоэнцефалический барьер – защитно - регуляторный аппарат, изолирующий мозг, от многих внешних факторов [8]. Поэтому предстала задача вводить противоопухолевые препараты в обход гематоэнцефалического барьера, чтобы обеспечить необходимую терапевтическую концентрацию в центральной нервной системе [9]. В лечении больных, страдающих рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, профилактика лептоменингеального метастазирования является серьезной проблемой для детских онкологов, так как общая 5-летняя выживаемость таких пациентов составляет всего 20-30% [10]. Это требует разработки новых методик лечения детей с рабдомиосаркомами параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и лептоменингеальными метастазами, для увеличения сроков безрецидивной выживаемости и улучшения качества жизни пациентов. Разработка новых методов лечения требует мультидисциплинарных подходов и участия междисциплинарной команды, которые могли бы повысить контроль над заболеванием [10]. Ведение шкал для определения неврологического статуса пациентов, оценки клинического ответа, балльная оценка состояния по индексу Карновского и Шкале ECOG-ВОЗ, позволят объективно определить выраженность неврологического дефицита с начала терапии до 3 недель после окончания противоопухолевой терапии и решить вопрос о коррекции дозы химиопрепарата и сопутствующей терапии. Необходимо проводить дальнейшие исследования для улучшения доставки химиопрепаратов в ликвор у детей с

рабдомиосаркомами параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием, так как ГЭБ ограничивает проникновение большинства противоопухолевых лекарств в интракраниальный компонент опухоли. Решение данной проблемы создаст предпосылки для оптимизации терапевтических стратегий в отношении детей с параменингеальной рабдомиосаркомой с интракраниальным распространением и/или метастазами в центральную нервную систему.

### **Цель исследования**

Улучшить выживаемость детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием.

### **Задачи исследования**

1. Оценка эффективности комплексной терапии и показателей выживаемости у детей, страдающих рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием (контрольная группа).

2. Разработать показания и алгоритм проведения интратекальной химиотерапии у детей с рабдомиосаркомами параменингеальной локализации при интракраниальном распространении и/или лептоменингеальном метастазировании (основная группа)

3. Изучить частоту и степень выраженности токсических проявлений при проведении интратекальной химиотерапии.

4. Изучить ближайшие и отдаленные результаты применения методики интратекальной химиотерапии в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомами параменингеальной локализации при интракраниальном распространении и/или лептоменингеальном метастазировании, а также оценить

эффективность её применения и провести сравнение с результатами лечения пациентов в контрольной группе

5. Изучить качество жизни пациентов на фоне проводимого лечения, а также в отдаленном периоде.

### **Научная новизна**

В настоящем диссертационном исследовании впервые внедрена методика профилактической интратекальной химиотерапии в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением

Проведен анализ результатов лечения пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием без и с применением интратекальной химиотерапии.

Оценена эффективность комбинированного лечения, включающего интратекальную химиотерапию (как профилактическую, так и лечебную), у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Мы проанализировали как непосредственные, так и долгосрочные результаты этого подхода.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании данных, полученных в ходе исследования, предложен алгоритм комплексной терапии пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации, осложненной интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Применение данного алгоритма демонстрирует улучшение показателей выживаемости и качества жизни пациентов в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Инtrateкальная химиотерапия в сочетании с химиолучевой терапии позволяет достичь оптимального локального и системного контроля, что положительно влияет на выживаемость данной когорты пациентов. Разработанная методика может быть предложена в практическое здравоохранение в виде методических рекомендаций для детских онкологов и внедрена для применения не только в федеральных, но и регионарных детских онкологических отделениях.

В практическую деятельность НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России внедрен метод инtrateкальной химиотерапии как часть комплексного лечения детей, страдающих рабдомиосаркомой параменингеальной с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием (акт внедрения от 27.11.2024).

Разработанные в диссертации положения интегрированы в образовательную практику кафедры детской онкологии имени академика РАМН Л. А. Дурнова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Акт внедрения от «16» декабря 2024 г.).

### **Методология и методы исследования**

В диссертационном исследовании для анализа были отобраны данные 61 пациента со средневозрастным показателем 6.3 года. У всех пациентов был диагностирована рабдомиосаркома параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальном метастазировании. Всем пациентам проводились диагностические и лечебные процедуры в период с марта 2005 года по ноябрь 2024 года в детском онкологическом отделении хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им.

Н.Н. Блохина» Минздрава России. Анализ выживаемости основан на данных, доступных на 01.12.2024. Лечение всех пациентов с рабдомиосаркомой осуществлялось по унифицированным протоколам. Мониторинг эффективности противоопухолевой терапии осуществлялся на 9, 18 и 26 неделях. В целях проведения статистической обработки, была создана специализированная клинико-инструментальная база данных, обеспечивающая систематизацию информации о пациентах и результатах их лечения. Оценка общей выживаемости проводилась на основании данных о фактической продолжительности жизни каждого пациента, зафиксированной к моменту завершения исследования. В отличие от общей выживаемости, скорректированная выживаемость учитывала причину смерти. Пациенты, умершие от основного заболевания, включались в группу умерших, в то время как пациенты, умершие по другим причинам, исключались из анализа. Для расчета скорректированной выживаемости использовался метод Каплан-Мейера. Для изучения влияния на эффективность лекарственной терапии различных факторов также использовались Log Rank – критерий, критерий Breslow, критерий Tarone-Ware, различия между группами считались статистически значимыми, если значение  $p$  было меньше 0,05.

Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения SPSS версии 21.0 для Windows.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. С учетом высокого риска лептоменингеального метастазирования необходимо интенсифицировать лечение детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением
2. Интратекальная химиотерапия играет критически важную роль в терапии детей, страдающих параменингеальной рабдомиосаркомой с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием.

3. Для интратекальной химиотерапии характерно достижение терапевтической концентрации при отсутствии системной токсичности за счет введения химиопрепаратов непосредственно в ликвор

4. Включение интратекальной химиотерапии в протокол лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием, не приводит к ухудшению переносимости общей терапии.

5. Интратекальная химиотерапия, применяемая в составе мультимодальной терапии у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием, является эффективной, безопасной, малотравматичной и улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки, клиническая медицина), направлениям исследования: п.6 «Изучение на молекулярном, клеточном и органном уровнях особенностей возникновения и развития онкологических заболеваний в детском и подростковом возрасте. Разработка и совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики в области педиатрической онкологии», п. 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

### **Степень достоверности и апробация диссертации**

Достаточная для анализа результатов выборка больных, достаточный для анализа онкологических результатов период наблюдения за больными, детальный анализ исходов лечения, наряду с применением адекватных современных методов

статистической обработки данных, свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях, включая III объединенный Конгресс НОДГО и РОДО (Москва, 2022), Всероссийский конгресс "Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии" (Москва, 2023) и XIV Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Таджикистан, 2024), Российский конгресс «Актуальные вопросы детской онкологии и детской онкохирургии» (26-28 сентября 2024 года, г Москва), XVIII Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» (5–6 ноября 2024года, г. Минск). Опубликовано два постерных доклада на международных конференциях: “10th Annual Brain Metastases Research and Emerging Therapy Conference» (29 сентября -1 октября 2021 года, г. Париж), SIOP Asia 2023 (18-21 мая 2023 года, Армения). Материалы работы доложены на заседании ученого совета НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России от 22.12.2021г.

Работа обсуждена и апробирована на совместной научной конференции детского отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии №1 (опухолей головы и шеи), детского онкологического отделения №1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации), детского онкологического отделения №2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата), детского онкологического отделения хирургических методов лечения № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации и опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова, отделения опухолей головы и шеи, отделения нейроонкологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», кафедры детской онкологии имени академика Л.А. Дурнова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного

профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, состоявшейся 03.12.2024 г.

### **Публикации по теме диссертации**

Соискатель - автор 12 публикаций. Основные результаты диссертационного исследования представлены в 7 публикациях, в том числе, в 2 научных статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы, включающего 126 источников. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 17 рисунками.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Показатель детской онкологической заболеваемости в Российской Федерации на 2023 г. — 12.7 на 100 тыс. детского населения в возрасте от 0 до 17 лет. Солидные опухоли встречались в 51,6% случаев, из них наиболее частой локализацией являются головной мозг — 28,9% и мягкие ткани — 8,9% [11]. Среди сарком мягких тканей наиболее частым встречаемым вариантом является рабдомиосаркома, которая составляет 60%.

Рабдомиосаркома — злокачественное новообразование из эмбриональных мезенхимальных клеток с ежегодной заболеваемостью 0.43 на 100 тыс. детского населения [12].

Вероятность развития рабдомиосаркомы повышается при наличии определенных наследственных заболеваний, таких как: синдром Ли-Фраумени (связан с мутацией в гене TP53), синдром Беквита-Видемана, нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена, обусловленная мутацией гена NF1), синдром Костелло и синдром Нунан [13]. Наиболее частые гистологические варианты рабдомиосаркомы — эмбриональный (60%) и альвеолярный (20%), причем последний ассоциируется с крайне агрессивным течением и неблагоприятным исходом [14]. Эмбриональный гистологический вариант возникает в более раннем возрасте (до 10 лет) и имеет более благоприятный прогноз, альвеолярный развивается как в детском, так и подростковом возрасте. Для альвеолярной рабдомиосаркомы характерны транслокации  $t(2;13)$  и  $t(1;13)$ , для эмбриональной — потеря аллеля на 11-й хромосоме [15].

Наиболее распространенными локализациями рабдомиосаркомы являются область головы и шеи, мочеполовой тракт, конечности [16]. Менее распространенными локализациями являются грудная стенка, органы брюшной полости [17].

Рабдомиосаркома в 40% случаев поражает область головы и шеи. В 15% этих случаев опухоль имеет параменингеальную локализацию, затрагивая, в частности, полость носа и околоносовые пазухи (40%), носоглотку (25%),

крылонебную и подвисочную ямки (20%), среднее ухо (10%) и орбиту с признаками деструкции костной ткани (5%) [18]. Развитие опухоли в этих анатомических структурах оказывает влияние на несколько прилежащих анатомических зон, вовлекая их в патологический процесс [19]. Интракраниальное распространение опухоли — инфильтрация и/или проникновение опухоли через твердую мозговую оболочку (ТМО), которая является границей между экстра- и интракраниальным пространством. Встречаемость интракраниального метастатического поражения довольно высока — 15% от всех рабдомиосарком параменингеальной локализации. Локализация и объем интракраниального компонента и выраженность перифокального отека обуславливают клинические проявления процесса.

Клинические проявления разнообразны и неспецифичны — затруднение носового дыхания, заложенность носа, выделения из полости носа различного характера, слезотечение, головная боль и головокружение, субфебрилитет. При большей распространенности опухолевого процесса присоединяются неврологическая симптоматика, а также опухолевые изменения мягких тканей лица [20].

До начала 1960-х годов золотым стандартом в лечении рабдомиосаркомы параменингеальной локализации было хирургическое удаление первичной опухоли с последующей лучевой терапией (в случае нерадикальной операции). Общая выживаемость составляла 5% [21]. Настоящим прорывом в лечении данной группы детей стало комплексное лечение, с использованием многокомпонентной химиотерапии, лучевой терапии и хирургического вмешательства, что значительно улучшило показатели выживаемости [20]. Так, общая 5-летняя выживаемость, по данным зарубежных коллег, составляет 73% [5]. К сожалению, в 25% случаев диагностируется отдаленное метастазирование в легких, костях, костном мозге, в 8% — лептоменингеальное метастазирование [22]. Прогноз данной группы пациентов существенно не изменился за последние десятилетия, и общая 5-летняя выживаемость составляет всего 20-30%.

Терапия детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением основывается на мультимодальном подходе, включающем системную химиотерапию, лучевую терапию и хирургическое иссечение. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что интенсивная полихимиотерапия способствует повышению резектабельности опухоли и возможности проведения адъювантной (до и/или послеоперационной) лучевой терапии, что коррелирует с улучшением показателей выживаемости [23].

Лучевая терапия (ЛТ) — стандартный метод лечения, используемый при лечении детей с рабдомиосаркомой [24]. Опубликованные исследования COG и Международного общества детской онкологии (SIOP) показали, что отсутствие и/или задержка в проведении лучевой терапии значительно увеличивает риск развития рецидива заболевания [25]. Результаты ретроспективного исследования, опубликованные в 2024 году, подтверждают аксиому, что выживаемость пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, получавших химиолучевое лечение, выше, чем у пациентов без лучевой терапии [26].

Хирургическое лечение является обязательным элементом комплексного лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализацией, поскольку пациенты с полным удалением опухоли (R0 – с краем не менее 1 см, микроскопически свободным от опухолевых клеток) имеют наилучший прогноз. Однако до сих пор остается вопросом для обсуждения возможность, сроки и объем радикального хирургического удаления опухоли у данной когорты пациентов. Согласно опубликованным данным J. Blatt и соавт., удаление опухоли параменингеальной локализации улучшает пятилетнюю общую выживаемость [27]. Эндоскопическая трансназальная хирургия является одним из рассматриваемых методов лечения злокачественных параменингеальных опухолей у взрослых. Опубликованы данные о возможности радикального удаления рабдомиосаркомы с интракраниальным распространением с применением комбинированной нейро - и трансназальной эндоскопической методик [28]. Трансназальная эндоскопическая хирургия при лечении

рабдомиосарком параменингеальной локализации безопасны и имеют низкий уровень осложнений, что обеспечивает соблюдения тайминга [29].

Лептоменингеальное метастазирование (ЛМ) представляет собой процесс, при котором опухолевые клетки, преодолевая гематоэнцефалический барьер, распространяются по мягкой и паутинной оболочкам головного и спинного мозга, а также в субарахноидальное пространство. Исторически это патофизиологическое заболевание описывалось как «карциноматозный менингит», «менингеальный карциноматоз» и/или «лептоменингеальный карциноматоз» [30]. Однако термин «лептоменингеальное метастазирование» — более подходящий в данном случае, так как он отражает процессы, происходящие в центральной нервной системе.

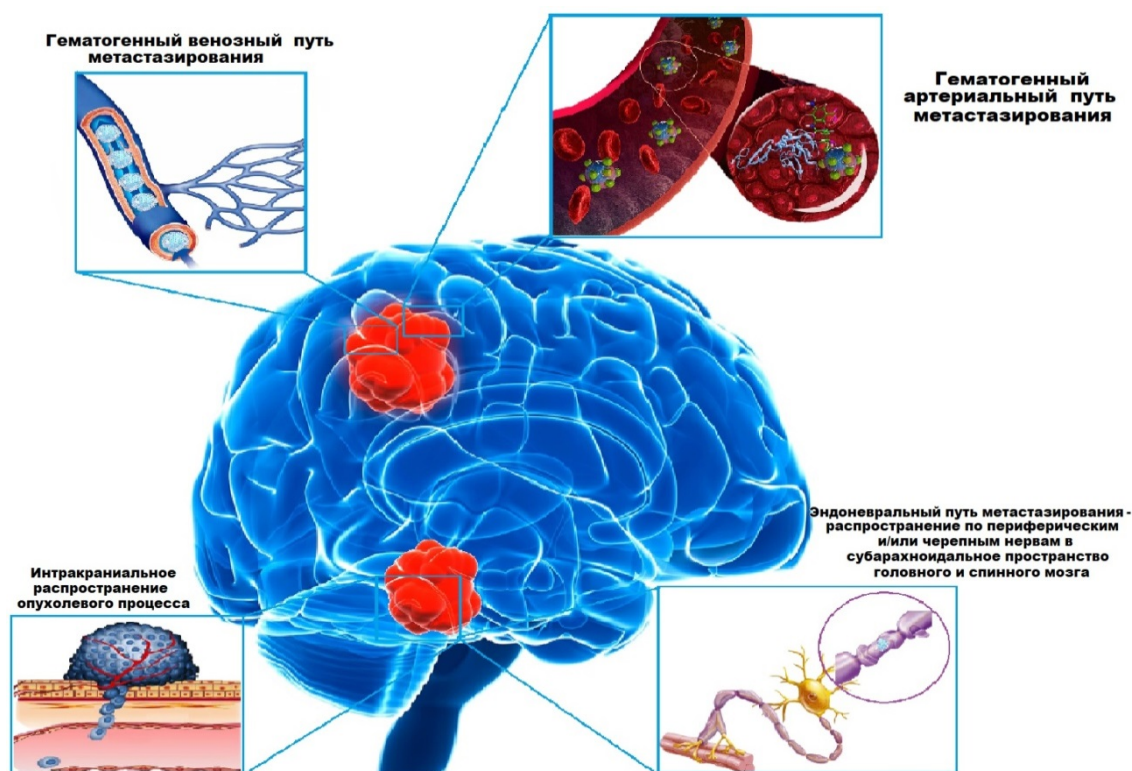
Ebert в 1870 году первым описал лептоменингеальное метастазирование в медицинской литературе. Sanger В. и соавторы, проводя аутопсию и микроскопическое исследование головного мозга в 1900 году, внесли вклад в понимание этого явления, определив карциноматоз мозговых оболочек как возможное проявление метастазов рака молочной железы. [31].

В 1908 г. Stadelmann прижизненно установил лептоменингеальные метастазы при проведении цитологического исследования ликвора у пациента с онкологическим заболеванием. В отечественной медицине значительную роль в понимании путей и механизмов лептоменингеального метастазирования оказали работы Сперанского А.Д. в 1935 и Алова И.А. в 1950 [32, 33].

В начале XX века врачи считали, что рак желудка чаще всего приводит к лептоменингеальному метастазированию [34]. Однако, в наши дни ситуация изменилась: у взрослых пациентов с солидными опухолями, лептоменингеальные чаще всего вызваны меланомой (более 23%), мелкоклеточным раком легкого (11-25%) и раком молочной железы (6-8%) [35, 36]. У детей такие злокачественные новообразования, как рабдомиосаркома, саркома Юинга, нейробластома и ретинобластома, характеризуются более высокой частотой лептоменингеального метастазирования [37].

По данным крупных онкологических центров частота лептоменингеального метастазирования варьируется от 1 до 8% от общего числа всех опухолей головного мозга [38]. Лептоменингеальное метастазирование чаще всего возникает на поздней стадии заболевания и связано с диссеминацией опухолевого процесса [39].

Лептоменингеальное метастазирование может проявляться тремя способами: **диффузное поражение** - опухолевые клетки равномерно проникают и распространяются по всей поверхности мозговых оболочек; **узловые метастазы** - формируются отдельные опухолевые узлы на мозговых оболочках и вдоль нервных корешков; **бляшковидные метастазы с диссеминацией** - на мозговых оболочках образуются плоские бляшки, при этом опухолевые клетки распространяются в субарахноидальное пространство и вокруг кровеносных сосудов [40, 41]. Лептоменингеальные метастазы чаще всего распространяются по нервным волокнам, окружающим периферические и черепные нервы (эндоневральный путь), а также интракраниальное распространение из соседних анатомических зон в вещество головного мозга [4, 42, 43]. Помимо этого, существуют данные о том, что метастазы могут попадать в ткань мозга с током крови через артерии или через венозное сплетение Бейтсона (Рисунок 1) [44, 45].



**Рисунок 1** - Механизмы лептоменингеальной диссеминации метастатических опухолей

**Основные аспекты физической защиты головного мозга.** Защита головного и спинного мозга обеспечивается костными структурами черепа и позвоночного столба, а также системой мозговых оболочек и ликвором. Мозговые оболочки, включающие твердую, паутинную и мягкую оболочки, представляют собой комплексную соединительнотканную структуру, окружающую центральную нервную систему и выполняющую важную роль в ее защите и поддержании гомеостаза [46]. Большинство эмбриологов считают, что нервная система развивается из двух зародышевых листков — мезодермы и эктодермы. К концу 4-й недели начинает развиваться головной и спинной мозг. Твердая мозговая оболочка — только из мезенхимы, паутинная и мягкая мозговые оболочки — из мезенхимы и эктодермальных элементов нервной трубки. К 6-й неделе формируется первичная мозговая оболочка, которая к 7-й неделе расслаивается на наружный (*ectomeninx*) и внутренний (*endomeninx*) листки. Наружный листок дифференцируется на твердую оболочку (*dura mater encephali*), внутренний листок, в свою очередь — на паутинную оболочку (*arachnoidea*

*encephali*) и мягкую оболочку (*pia mater encephali*). Также за счет эндоменинкса образуются трабекулы и ячейки субарахноидального пространства (*cavum subarachnoideale*).

Твердая мозговая оболочка головного мозга (*dura mater encephali*) — хорошо иннервируемая и сильно васкуляризованная мембрана с большим количеством эластических и коллагеновых волокон.

Наружный листок (*lamina externa*) твердой мозговой оболочки тесно соприкасается с внутренней поверхностью костей черепа, выполняя функцию надкостницы. Связь между наружной пластинкой и костями свода черепа является непрочной, за исключением области верхнего сагиттального синуса, где наблюдается более тесное соединение.

Внутренний листок (*lamina interna*) твердой мозговой оболочки, представляет собой истинную менингеальную структуру, образованную плотной, гиповаскулярной соединительной тканью. Эпидуральное пространство, расположенное между твердой мозговой оболочкой и внутренней поверхностью свода черепа, представляет собой узкую полость, содержащую спинномозговую жидкость, соединительнотканые трабекулы, кровеносные сосуды и нервные волокна. Паутинная оболочка мозга непосредственно прилежит к внутренней поверхности твердой мозговой оболочки.

Паутинная оболочка мозга (*arachnoidea encephali*) — это тонкая, аваскулярная мембрана, состоящая из соединительной ткани, выстланной эндотелием, которая покрывает всю поверхность головного и спинного мозга. Она тесно связана с мягкой мозговой оболочкой и равномерно покрывает кортикальные извилины. Субдуральное пространство (*spatium subdurale*) представляет собой узкую щель между твердой и паутинной мозговыми оболочками. Оно заполнено рыхлой соединительной тканью и небольшим количеством жидкости. Подпаутинное (лептоменингеальное) пространство (*spatium subarachnoideum, s. leptomeningeum*) расположенное между паутинной и мягкой оболочками, заполнено спинномозговой жидкостью (ликвором). Ликвор, образующийся в различных отделах мозга, собирается в этом пространстве. Отток

ликвора из подпаутинного пространства осуществляется через: периваскулярные и периневральные щели - пространства вокруг кровеносных сосудов и нервов; грануляции паутинной оболочки - структуры, через которые ликвор попадает в лимфатические и венозные сосуды. Паутинная и мягкая мозговые оболочки тесно связаны и вместе образуют лептоменинкс (*leptomeninges*). Паутинная оболочка играет ключевую роль в поддержании стабильного биохимического состава и нормального давления спинномозговой жидкости.

Мягкая, или сосудистая, мозговая оболочка (*pia mater encephali*) состоит из рыхлой соединительной ткани, богатой кровеносными сосудами. Она тесно связана с мозгом, проникая во все его борозды и желудочки, обеспечивая питание и поддержку нервной ткани. Мягкая сосудистая оболочка состоит из двух пластинок, между которыми располагаются мозговые артерии и вены. Внутренняя часть мягкой оболочки — рыхлая неоформленная хорошо кровоснабжаемая и иннервируемая соединительная ткань, покрытая однослойным плоским эпителием нейроглиального происхождения. Сосудистая сеть мягкой мозговой оболочки окружена элементами гематоэнцефалического барьера — астроцитами, ножки которых вокруг сосудов формируют непрерывную муфту. Таким образом, ножки астроцитов и их базальная мембрана являются границей между нервной тканью и мозговыми оболочками. Субарахноидальное пространство разделяет мягкую и паутинную мозговые оболочки. Мягкая оболочка содержит разветвленную систему кровеносных сосудов, обеспечивающих кровоснабжение паренхимы головного мозга. Периваскулярные и перикапиллярные пространства, окружающие, соответственно, мозговые сосуды и капилляры, представляют собой узкие каналы. Окружающее нервные клетки пространство, известное как перичеселлярное пространство Вирхова-Робина, заполнено спинномозговой жидкостью. С мягкой мозговой оболочкой связаны сосудистые сплетения (*plexus choroidei*) и сосудистые основы (*tela choroideae*) боковых, III и IV желудочков мозга. Благодаря мягкой мозговой оболочке формируются сосудистые сплетения в желудочках головного мозга, которые обеспечивают выработку ликвора.

**Спинномозговая жидкость** или **ликвор** — это прозрачная жидкость без клеток крови и с меньшим количеством белка и другой концентрацией ионов, чем в плазме. Фактически, спинномозговая жидкость на 99% состоит из воды по сравнению с 92% плазмы. В ликворе ниже уровень белка,  $K^+$  и мочевины, чем в плазме, но выше концентрация  $Na^+$ ,  $Mg^{++}$  и  $Cl^-$ . Исследователи Gur et al. сообщили, что объем спинномозговой жидкости у взрослых составляет  $164,5 \pm 47,8$  мл, в желудочках —  $31,9 \pm 17,8$  мл, в третьем желудочке —  $0,95 \pm 0,62$  мл и вне желудочков —  $132,6 \pm 43,2$  мл [47].

Секреция ликвора происходит преимущественно в сосудистых сплетениях внутри желудочков, под нейроэндокринным и гормональным контролем. Секреция спинномозговой жидкости у взрослых колеблется от 400 до 600 мл/день, примерно со скоростью 25 мл/час. Общее количество спинномозговой жидкости у взрослого 120–150 мл, у новорожденного 15–20 мл. Ликвор циркулирует по желудочкам однонаправленным потоком вдоль субарахноидальных пространств через боковые желудочки в третий и четвертый желудочки. Из четвертого желудочка он вытекает в субарахноидальное пространство между паутинной и мягкой мозговыми оболочками. Ликвор реабсорбируется, главным образом, в венозную кровь через черепные и спинномозговые паутинные ворсинки и минимально через париневральные оболочки нервов в лимфатические узлы. Сосудистая сеть центральной нервной системы снабжает головной мозг питательными веществами и кислородом.

Давление спинномозговой жидкости варьируется в зависимости от возраста от 3-4 мм рт.ст. у младенцев до 10–15 мм рт.ст. у взрослых, в зависимости от динамического равновесия между секрецией и абсорбцией спинномозговой жидкости [48]. Анализ спинномозговой жидкости может предоставить информацию о диагнозе.

Основными физиологическими функциями спинномозговой жидкости является гидромеханическая защита мозга от толчков и сотрясений, регуляция процессов всасывания питательных веществ нервными клетками, поддержание в них постоянного онкотического и осмотического равновесия. Также

спинномозговая жидкость принимает участие в нейрогуморальной регуляции (транспорт гормонов эндокринных желез из гипоталамуса, гипофиза) [49].

**Основные аспекты биохимической защиты головного мозга.** Первые сообщения о существовании «*гематоэнцефалического барьера*» между центральной нервной системой и системным кровообращением опубликованы Р. Ehrlich et al. в 1885 г. [50].

Наличие гематоэнцефалического барьера является необходимым условием для обеспечения правильной работы головного и спинного мозга [51]. ГЭБ — защитный механизм, поддерживающий стабильную среду для мозга, путем регуляции обмена ионов, питательных веществ, метаболитов и потенциально токсичных веществ между кровью и мозгом [52]. Гематоэнцефалический барьер полупроницаем и ограничивает перемещение молекул и клеток из кровеносного русла в центральную нервную систему. Основные клетки, составляющие ГЭБ — эндотелиальные клетки микрокапилляров головного мозга, которые взаимодействуют с астроцитами, перицитами и периваскулярными макрофагами, образуя «*нейроваскулярную единицу*». Нейроваскулярные единицы регулируют движение лейкоцитов, переносимых кровью, способствуя формированию «*иммунологического барьера*».

В капиллярах головного мозга эндотелиальные клетки, образуя непрерывный эндотелий капилляров головного мозга, ограничивают межклеточную диффузию ионов и других мелких гидрофильных растворенных веществ (парацеллюлярный путь), формируя «*физический барьер*». Таким образом, только большие липиды и неполярные растворенные вещества могут пассивно диффундировать через клеточную мембрану и пересекать эндотелий. Однако присутствие растворенных носителей позволяет транспортировать многие важные полярные молекулы (глюкоза, аминокислоты и нуклеозиды) в центральную нервную систему. Рецептор-опосредованный трансцитоз позволяет транспортировать макромолекулы, такие как пептиды и белки, через церебральный эндотелий, а положительно заряженные макромолекулы переносятся через эндотелий посредством адсорбционно-

опосредованного трансцитоза [53]. Тем не менее, допускается прохождение отдельных молекул из ликвора в паренхиму головного мозга в зависимости от размера [54]. Получается, что на прохождение лекарств через ГЭБ влияют несколько условий:

1. молекулярная масса (большие молекулы практически не проникают через ГЭБ);
2. ионизация при физиологическом pH (молекулы с высоким электрическим зарядом замедляются);
3. жирорастворимость (молекулы с низкой растворимостью в жирах не проникают в мозг);
4. способность молекул лекарственных препаратов связываться с белками [55].

Кроме того, достижение терапевтической концентрации лекарств в центральной нервной системе осложняется присутствием переносчиков оттока АТФ-связывающей кассеты (ABC) — трансмембранные белки, обладающие нейрозащитным механизмом, ограничивают проникновение в головной и спинной мозг нейротоксинов. Однако они также ограничивают доступ многих терапевтических и противоопухолевых средств, способствуя фармакорезистентности опухолей центральной нервной системы. Таким образом, везикулярные механизмы адсорбционно- и рецепторно-опосредованный трансцитоз обеспечивают *«транспортный барьер»*.

Проникновение питательных веществ в центральную нервную систему обеспечивается большой площадью поверхности и небольшим расстоянием диффузии от капилляров ГЭБ до нейронов, а молекулы проникают через ГЭБ, используя внутри- и межклеточные пути. Внеклеточные и внутриклеточные ферменты, способные метаболизировать многие токсичные соединения, образуют *«ферментативный барьер»*.

Воздействие препарата контролируется фармакокинетическими свойствами препарата в плазме, которые отличаются от фармакокинетики препарата в головном мозге. Неспособность лекарственных агентов проникать через ГЭБ

связана с несоответствующими физико-химическими и/или фармакокинетическими свойствами, то есть неэффективным всасыванием, распределением, метаболизмом и экскрецией. Изучение фармакокинетики препаратов для центральной нервной системы, в частности, включает понимание корреляции физико-химических свойств лекарственного соединения и физиологической функции ГЭБ.

Однако барьерные механизмы несовершенны и подвержены действию лекарственных препаратов, токсинов и патологических состояний (гипоксия, гипербилирубинемия, воздействие токсичных веществ из окружающей среды), многочисленные патологические изменения в центральной нервной системе (инсульт, травма, инфекционные или воспалительные процессы, опухоли головного мозга) приводят к дисфункции ГЭБ [56].

**Клиническая картина, методы диагностики и дифференциальная диагностика лептоменингеального метастазирования.** Лептоменингеальные метастазы, по информации отечественных авторов, являются относительно редкой находкой при аутопсии (0,24% случаев). Однако, среди всех метастатических опухолей, поражающих головной и спинной мозг, они составляют заметную долю – 7,3% [57].

Когда опухолевые клетки проникают через гематоэнцефалический барьер, они стремительно распространяются по оболочкам головного и спинного мозга. Это приводит к быстрому ухудшению неврологических функций [58].

Клиническая картина лептоменингеального метастазирования характеризуется широким спектром неврологических проявлений, однако, в некоторых случаях заболевание протекает асимптомно. Около 20% онкологических пациентов с лептоменингеальным метастазированием, по данным мировой литературы, не имеют никаких клинических признаков заболевания [39].

Типичные клинические признаки лептоменингеального метастазирования включают острое начало интенсивной цефалгии и рецидивирующую рвоту, являющуюся следствием внутричерепной гипертензии [59]. Прогрессирование заболевания сопровождается ухудшением психического состояния,

проявляющимся в дезориентации и прогрессирующем угнетении сознания, вплоть до комы. Одновременно развиваются признаки поражения черепных нервов и спинальных корешков, проявляющиеся в арефлексии, парезах конечностей и дисфункции тазовых органов. Первично генерализованные тонико-клонические судороги также являются одним из проявлений лептоменингеального метастазирования и встречаются с частотой 11–18% [60].

В рамках первичной диагностики рекомендуется выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга с контрастным усилением. Данный метод, обладая высокой чувствительностью (75%) и специфичностью (77%), является наиболее предпочтительным для выявления лептоменингеальных метастазов [61, 62]. Несмотря на то, что магнитно-резонансная томография является основным методом диагностики, решающее значение имеет исследование спинномозговой жидкости. Для выявления опухолевых клеток в этой жидкости проводится цитологическое исследование, которое с высокой точностью (специфичность 95%) позволяет определить их наличие, но его чувствительность колеблется в пределах 45-100% [63]. Обнаружение опухолевых клеток в ликворе при лептоменингеальных метастазах, подтвержденных визуализацией, происходит в 70-90% случаев, что подчеркивает важность визуализационных методов диагностики [39].

В связи с тем, что первая пункция позволяет обнаружить опухолевые клетки лишь в половине случаев (до 50%), рекомендуется проведение повторной пункции, так как это повышает чувствительность морфологической диагностики до 85% [64, 65].

Анализ спинномозговой жидкости при наличии опухолевых клеток может показать: увеличение количества лимфоцитов (лимфоцитоз), повышенное содержание белка, нормальный или пониженный уровень глюкозы, присутствие олигоклональных IgG (в некоторых случаях), положительные результаты глобулиновых тестов и повышенное давление спинномозговой жидкости.

Компьютерная и магнитно-резонансная томографии с внутривенным контрастированием не всегда являются универсальными методами диагностики опухолевого поражения центральной нервной системы [66, 67].

Сцинтиграфия головного мозга, проверенный временем метод, применяемый уже несколько десятилетий, открывает новые возможности в диагностике заболеваний головного мозга. Особенно ценным является его вклад в выявление сосудистых нарушений и онкологических поражений, что позволяет расширить диагностические возможности по сравнению с существующими методами. Радиофармацевтический препарат  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат, благодаря своей доступности, нашел широкое применение в клинической практике. В физиологических условиях он не преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). При наличии опухолевого поражения головного мозга или его оболочек, происходит нарушение целостности ГЭБ, что обуславливает повышенную аккумуляцию РФП в области патологического очага [22, 68].

Симптомы лептоменингеального метастазирования не уникальны и могут быть похожи на проявления других заболеваний нервной системы. Поэтому для точной постановки диагноза необходимо исключить другие возможные причины, такие как: воспалительные заболевания головного мозга (энцефалиты, особенно грибковые), сосудистые нарушения (ишемические и геморрагические инсульты), другие воспалительные процессы в нервной системе (нейросаркоидоз, туберкулез и т.д.). Другими словами, диагностика лептоменингеального метастазирования требует тщательного исключения других заболеваний, поскольку его проявления не являются специфичными [69, 70].

Итак, диагноз «лептоменингеальное метастазирование» устанавливается при наличии хотя бы одного из следующих критериев:

1. неврологические признаки и/или симптомы, соответствующие лептоменингеальной локализации поражения;
2. результаты визуализации;
3. наличие опухолевых клеток в ликворе.

### **Подходы к лечению детей с лептоменингеальным метастазированием.**

Подходы лечения детей с лептоменингеальным метастазированием практически не освещены в отечественной медицинской литературе, зарубежной литературе имеется неполный объем сведений о частоте развития лептоменингеальных метастазов у детей с солидными опухолями.

В исследовании, опубликованном Wiens с соавт. (2014 г.), среди 1135 пациентов у 26 пациентов (2,3%) с солидными новообразованиями выявлено лептоменингеальное метастазирование [71]. По данным онкологического центра «Рамбам» (г. Хайфа, Израиль, 2009 г.), частота лептоменингеального метастазирования у детей с саркомами — 6,17% [4].

Исследователи - онкологи медицинского колледжа Альберта Эйнштейна (Нью-Йорк, США, 1990г) опубликовали данные 63 пациентов с подтвержденными лептоменингеальными метастазами, из них у 31 (49%) пациента диагностирована солидная опухоль, у 17 (27%) — острый лейкоз и у 15 (24%) — лимфома [72].

Несмотря на прогресс в разработке химио- и радиотерапевтических подходов, лептоменингеальное метастазирование остается серьезной проблемой в онкологии. Стандартные методы лечения, успешно подавляющие первичную опухоль, не могут эффективно воздействовать на лептоменингеальные метастазы из-за гематоэнцефалического барьера, который ограничивает доступ лекарственных препаратов к опухолевым клеткам. Защищенность центральной нервной системы от воздействия системной химиотерапии является причиной отсутствия эффективных методов лечения лептоменингеального метастазирования. Это стимулировало разработку инновационных терапевтических подходов, направленных на преодоление гематоэнцефалического барьера и доставку лекарственных препаратов к пораженным тканям.

Для достижения наилучших результатов большинству пациентов требуется многокомпонентное лечение, включающее хирургическую имплантацию резервуара Оммая, лучевую терапию, системную химиотерапию,

соответствующей морфологическому варианту первичной опухоли, и интратекальную химиотерапию [40]. Начало формы

Выбор способа введения химиотерапевтических препаратов играет важную роль в лечении лептоменингеальных метастазов опухолей с интракраниальным распространением [73]. Главным образом, это объясняется существованием гематоэнцефалического барьера, из-за которого большинство противоопухолевых препаратов не оказывают требуемого терапевтического эффекта на опухоль из-за их неспособности преодолеть этот барьер. Поэтому возникает необходимость вводить лекарственные препараты в обход его, чтобы обеспечить поступление их в центральную нервную систему [74]. Введение противоопухолевых препаратов непосредственно в ликвор позволяет обойти гематоэнцефалический барьер, достигнуть значительных их концентраций в ликворе, при минимальной системной токсичности [75].

Разнообразные проявления лептоменингеального метастазирования не позволяют рекомендовать единый подход к лечению. Лечение пациентов с ЛМ — одна из актуальных проблем детской онкологии. Чтобы улучшить контроль над заболеванием требуется участие мультидисциплинарной команды для разработки новых методов лечения. Согласно исследованию Fischer L. и соавторов, интратекальное введение химиопрепаратов в сочетании с краниоспинальным облучением является основным методом лечения детей с ЛМ. Однако, такая терапия обеспечивает значительное улучшение только у 20% пациентов, и эффект сохраняется в течение шести месяцев [76].

В современном медицинском сообществе пациенты с лептоменингеальными метастазами признаются инкурабельными, лечение данных пациентов направлено на снижение выраженности неврологической симптоматики. В связи с этим, для предотвращения лептоменингеального метастазирования у детей с солидными опухолями, профилактическое лечение имеет первостепенное значение [77].

Прогноз для взрослых с лептоменингеальными метастазами, к сожалению, неблагоприятный: средняя продолжительность жизни составляет всего 4-6

месяцев [78]. В то же время, дети с этим заболеванием демонстрируют значительно лучшие результаты, часто достигая 4-летней ремиссии [79].

Системная химиотерапия — это важнейший компонент противоопухолевой терапии при лептоменингеальных метастазах [80].

Назначение системной химиотерапии основывается на морфологическом анализе первичной опухоли. Ретроспективный анализ данных 135 пациентов (73 с солидными опухолями), проведенный в 2010 году в Университетском онкологическом центре Hamburg, Eppendorf (Гамбург, Германия), показал, что своевременное и адекватное применение системной химиотерапии положительно влияет на выживаемость [81].

Ряд проводимых исследований показал, что при лептоменингеальном метастазировании терапевтический успех системной и интратекальной химиотерапии зависит от способности препаратов преодолевать ГЭБ, как в сочетании с лучевой терапией, так и без нее [65].

Основные препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер, при внутривенном введении.

1. Темозоломид — производное имидазотетразинона, эффективно проникающий через гематоэнцефалический барьер (в спинномозговой жидкости — 30% от уровня плазмы), данный препарат, возможно, принимать перорально (пероральная биодоступность приблизительно 100%).

2. Топотекан — ингибитор топоизомеразы I с широким спектром активности, также хорошо проникает через ГЭБ (в спинномозговой жидкости — 30% от уровня плазмы). Есть ряд исследований об интратекальном введении топотекана, чтобы достичь более высоких концентраций препарата в спинномозговой жидкости и избежать системной токсичности.

Лучевая терапия является неотъемлемой частью в терапии лептоменингеальных метастазов, объем лучевой терапии подбирается в зависимости от степени поражения нервной системы. Проведение конформной дистанционной лучевой терапии предпочтительнее при развитии локализованных объемных метастазов, краниоспинальное облучение (КСО) — это уникальный

метод лечения, который воздействует на всю центральную нервную систему, его применение в сочетании с химиотерапией имеет решающее значение для локального контроля лептоменингеальных метастазов [82].

В ряде клинических исследований показано, что лучевая терапия является важным компонентом комплексного лечения больных с лептоменингеальными метастазами [83, 76]. Клинический эффект лучевой терапии зависит от множества факторов, таких как степень злокачественности опухоли, распространенность процесса и радиочувствительность новообразования [84].

Стандартом при краниоспинальном облучении является подведение дозы 36,0 Гр детям старше 3-х лет и 23,4 Гр — младше 3-х лет [85, 86].

В период с 1981 по 1985 год в рамках исследования, организованного Юго-Западной онкологической группой (SWOG), изучались результаты лечения 26 пациентов с диагностированными солидными опухолями, распространившимися на мозговые оболочки (лептоменингеальные метастазы). Комбинированная терапия, включавшая системную и интратекальную химиотерапию, а также краниоспинальное облучение, позволила достичь медианы выживаемости в 5,7 месяца [87].

Однако проведение краниоспинальной лучевой терапией сопряжено с развитием побочных эффектов, связанных с облучением центральной нервной системы, а также с развитием миелосупрессии, мукозита, эндокринной дисфункции и нейротоксичности [88].

Введение высоких доз противоопухолевых препаратов непосредственно в ликвор к опухолевым клеткам, практически избегая системных побочных эффектов, может осуществляться двумя способами — проведение неоднократных люмбальных пункций (интратекально) или непосредственно в боковые желудочки при помощи резервуара Оммаи (интравентрикулярно) [89].

При лечении лептоменингеальных метастазов, вызванных солидными опухолями, чаще всего используется интратекальное введение метотрексата. Этот препарат считается одним из самых эффективных и относительно безопасных химиотерапевтических средств в данной ситуации [75]. Альтернативными

вариантами являются цитарабин и ТиоТЭФ (Тиотепа) [90]. Согласно данным, представленным Pentheroudakis G. и Pavlidis N. в 2005 году, липосомальный цитарабин представляется наиболее перспективным препаратом для лечения лейкемических и лимфоматозных менингитов, особенно у детей, в связи с его способностью достигать высоких концентраций в ликворе. Параллельно с этим, в последние годы активно изучается терапевтический потенциал интратекального введения топотекана и гемцитабина [91].

Ряд исследований, опубликованных Bleyer et al. (1977-1983 гг.), доказали, что доза интратекально вводимых препаратов должна учитывать возраст пациента [92]. По мере роста детей происходит гораздо более быстрое увеличение объема ликвора, чем площади поверхности тела. В результате к трем годам объемы ликвора у взрослых и детей эквивалентны, поэтому дозирование, учитывающее возраст, обеспечивает более равномерную концентрацию препарата в ликворе. Возрастные дозы используемых в настоящее время химиотерапевтических агентов приведены в таблице 1 [93].

**Таблица 1** — Схемы дозирования основных интратекальных препаратов (разовая доза) в зависимости от возраста пациента

<b>Возраст пациента (лет)</b>	<b>Доза преднизолона (мг)</b>	<b>Доза метотрексата (мг)</b>	<b>Доза цитарабина (мг)</b>
<1	4	6	16
1<2	6	8	20
>2<3	8	10	26
≥3–9	10	12	30
≥10	12	12	30

Риск нейротоксичности интратекальной химиотерапии крайне низок, чаще развивается из-за индивидуальных особенностей организма. Однако он увеличивается при наличии обструктивной гидроцефалии, с одномоментным проведением лучевой терапии. Лейкоэнцефалопатия подразделяется на три формы: острую, подострую и хроническую.

1. Острая форма возникает через несколько часов или несколько дней после интратекального введения химиопрепарата. Острая токсичность проявляется в виде токсического арахноидита с менингизмом, головной боли, ригидности затылочных мышц, болевого синдрома в спине, лихорадки и плеоцитоза спинномозговой жидкости [94].

2. Подострая форма развивается в течение 2–3 недель после интратекального введения из-за постоянной концентрации препарата в спинномозговой жидкости. Клинически проявляется развитием параплегии, миелопатии, слабости конечностей, атаксии, паралича черепных нервов, нарушения зрения, судорог или комы [94].

3. Поздняя или хроническая форма — возникает через месяцы или даже годы после интратекальной химиотерапии. Развивается в крайне редких случаях и проявляется прогрессирующей демиелинизирующей лейкоэнцефалопатией с выраженным когнитивным дефицитом, недержанием мочи, судорогами и очаговым неврологическим дефицитом [95].

Лейкоэнцефалопатия чаще встречается у пациентов, получавших краниоспинальное облучение с параллельным интратекальным введением метотрексата [96]. Интратекальное введение цитарабина также может привести к развитию нейротоксических побочных эффектов, однако риск, вероятно, ниже, чем для метотрексата и тиотепы в комбинации с лучевой терапией [97].

Следует избегать одновременного применения интратекальной химиотерапии метотрексатом и лучевой терапии, в связи с риском развития лейкоэнцефалопатии. Поэтому интратекальное введение метотрексата в фазе индукции следует завершать за 2 недели до краниоспинального облучения [98].

Роль хирургического вмешательства при лептоменингеальных метастазах в значительной степени ограничена проведением вентрикуло-перитонеального шунтирования у пациентов с вторичной гидроцефалией, имплантацией катетера в боковой желудочек или резервуара Оммаи для введения цитостатиков [99, 100].

Интратекальное введение противоопухолевых препаратов, то есть доставка лекарств непосредственно в центральную нервную систему, может

осуществляться двумя способами. Первый – это многократные люмбальные пункции. Второй, более удобный, – установка резервуара Оммаля. Эта система состоит из катетера, введенного в боковой желудочек головного мозга, и резервуара, имплантированного под кожу головы. Резервуар Оммаля позволяет легко и многократно получать образцы спинномозговой жидкости для анализа и вводить лекарственные препараты, просто пунктируя его тонкой иглой [101, 102, 103].

Вопрос об использовании имплантированного резервуара Оммаля с целью проведения регулярных интравентрикулярных введений остается до сих пор дискуссионным. Тем не менее, исследования фармакокинетики показывают, что при проведении люмбальной пункции, распределение препарата в субарахноидальном пространстве происходит неравномерно, в отличие от непосредственного его введения в желудочек через резервуар Оммаля. Интравентрикулярный способ введения обеспечивает более однородное распределение, а также более длительное время сохранения концентрации препарата в ликворной системе, поскольку поток ликвора протекает в желудочково-поясничном направлении [104].

На базе неврологического института Barrow Neurological Institute в 70-х годах XX века проведено исследование фармакокинетики и фармакодинамики метотрексата путем проведения внутривенной инфузии, интравентрикулярного введения или стандартной люмбальной пункции у больных с лептоменингеальными метастазами. Установлено, что введение препарата с помощью резервуара Оммаля обеспечивало более адекватное его распределение в спинномозговой жидкости, чем введение с помощью люмбальной пункции [105]. Аналогичное исследование проведено Glantz MJ et al. в 2006г в медицинском колледже Пенсильванского государственного университета, которое также оценило преимущество интравентрикулярного введения химиопрепаратов с помощью резервуара Оммаля по сравнению с проведением люмбальных пункций [106].

Однако у резервуаров Оммайя имеется ряд недостатков. Во-первых, установка требует нейрохирургического вмешательства с риском развития интраоперационно или в раннем послеоперационном периоде кровоизлияния до 1% пациентов. Во-вторых, для подтверждения правильности размещения требуется проведение компьютерной томографии (КТ) головного мозга [107]. В — третьих, развитие отсроченных осложнений, таких как тромбирование катетера, кровотечение и потенциальный риск развития инфекции [108]. Однако Reuhl et al., проанализировав свой многолетний опыт работы с резервуарами Оммайя в педиатрической практике, отметил, что осложнения могут быть нивелированы при специальной подготовке всех работников, участвующих в имплантации и доступе к устройству, с тщательным вниманием к строгим асептическим условиям [109].

Gerber N et al. в своем ретроспективном анализе отметил, что инфицирование резервуара Оммайя происходит из-за *Staphylococcus epidermidis* в 4-10% случаев. Решением данной проблемы, по их мнению, является проведение послеоперационной профилактической антибактериальной терапии и использование антимикробного покрытия катетеров [110]. Наиболее частым способом санации является проведение системной, а также и интравентрикулярной антибактериальной терапии, однако при неконтролируемом бактериальном процессе показано, проведение замены резервуара [111]. Крайне редким осложнением является формирование ликворной подушки вдоль катетера у пациентов с внутричерепной гипертензией, что требует экстренной ревизии и замены вентрикуло-перитонеального шунта [112].

Специфическая сопроводительная терапия складывается из противоотечной, противосудорожной и обезболивающей терапий. Основными противоотечными препаратами у данной когорты пациентов являются кортикостероидные препараты (дексаметазон, преднизолон и др.), диуретики (фуросемид маннитол). Важно отметить, что кортикостероиды не назначаются до верификации диагноза.

Противосудорожная терапия. Пациентам с судорожным анамнезом и/или выявленной эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) показана терапия антиконвульсантами, не обладающими ферментиндуцирующим действием. Предпочтительными препаратами являются вальпроевая кислота, ламотриджин и леветирацетам. Профилактическая терапия применение не показана, если в анамнезе у пациентов не было эпилептических приступов [113, 114].

Обезболивающая терапия. В данной группе пациентов купирование эпизодов головной боли целесообразно начинать со стероидных препаратов. При необходимости возможно применение нестероидных противовоспалительных средств. Пациентам с выраженным некупируемым болевым синдромом, с целью обезболивания рекомендован прием наркотических препаратов (фентанил) [115]. При нейропатическом болевом синдроме рекомендуется назначение трициклических антидепрессантов под контролем врача-невролога и/или врача-психиатра [116].

Параллельно с назначением кортикостероидов, для профилактики гастроэнтерологических осложнений обязательно использование H<sub>2</sub>-гистаминовых блокаторов. (циметидин, ранитидин и др.)

**Прогноз заболевания.** При отсутствии специфического лечения через 6-8 недель после постановки диагноза у пациентов развиваются лептоменингеальные метастазы [39, 99, 117, 118].

В настоящее время при усилении терапии общая выживаемость увеличилась, но все равно остается достаточно низкой – от нескольких недель до нескольких месяцев [119]. Смерть обычно наступает от прогрессирующего неврологического дефицита [120].

Стандартизированные критерии оценки эффекта проводимого лечения больных с лептоменингеальными метастазами до сих пор не определены. Критерии ответа при солидных опухолях (RECIST) не подходят для оценки, поскольку особенности нейровизуализации в целом оценить невозможно [121].

Лечение пациентов с лептоменингеальными метастазами рабдомиосаркомы остается сложной и актуальной задачей из-за ограниченных данных и недостатка клинических исследований, проведенных на сегодняшний день. Существует необходимость в проведении проспективных исследований, посвященных именно рабдомиосаркоме и оценке эффективности новых терапевтических опций.

## ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

### 2.1. Характеристика пациентов

Работа основана на ретро — и проспективном анализе случаев комплексного лечения детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Результаты терапии оценивались на 01.12.2024 г.

С целью создания контрольной группы для ретроспективного анализа были отобраны 40 историй болезней пациентов с морфологически подтвержденной рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. Критерием отбора было получение ими комбинированного и комплексного лечения по унифицированным протоколам в НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2005г. по 2020г.

Для проспективного анализа были (основная группа) отобраны пациенты, соответствующие следующим критериям: морфологически подтвержденная рабдомиосаркома параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием диагностированная в период с 2021 по 2024 год.

Все пациенты основной группы были распределены на группы для профилактической и терапевтической интратекальной химиотерапии.

Сравнительный многофакторный анализ исследуемых детей представлен в таблице 2.

**Таблица 2** – Распределение исследуемых детей в двух группах

	Контрольная группа (n-40)	Основная группа (n-21)	Всего	Значение хи-квадрат, р
Мальчики	22	9	31	0,812
Девочки	18	12	30	0.368
<b>Дебют заболевания</b>				
	5,5	8,3		569,5 0,023
<b>Возраст</b>				
0-3	15	5	20	6.372
4-9	17	10	27	
10-14	6	1	7	0.095
15-18	2	5	7	
<b>Локализация</b>				
Синусы головного мозга	32	10	42	6.733 0.010
Крылонебная ямка	22	16	38	2.633 0.105
Крыловидная ямка	22	15	37	1.557 0.213
Подвисочная ямка	20	13	33	0.786 0.376
Основная пазуха	23	10	33	0.541 0.462
Верхнечелюстная пазуха	20	12	32	0.282 0.596
Инфильтрация ТМО	19	12	31	0.512 0.475
Орбита	23	6	29	4.621 0.032
Носоглотка	20	7	27	1.550 0.214
Полость носа	19	6	25	2.040 0.154
Решетчатый лабиринт	17	8	25	0.110 0.740
Мягкие ткани верхней и нижней челюсти	11	6	17	0.008 0.930
Мягкие ткани щеки	8	5	13	0.119 0.730
Полость рта	5	6	11	2.406 0.121

Продолжение таблицы 2

Евстахиева труба	3	7	10	4.953 0.027
Среднее ухо	4	4	8	0.451 0.502
Зрительный нерв	5	2	7	0.006 0.940
Наружное ухо	2	4	6	1.685 0.195
Хиазма	5	0	5	1.439 0.231
Гипофиз	1	1	2	0.081 0.776
<b>Размеры первичной опухоли (T)</b>				
T1a	3	0	3	1.656 0.199
T2a	7	5	12	0.032 0.859
T2b	30	16	46	0.011 0,919
<b>Регионарное метастазирование (N)</b>				
N0	33	8	41	12.31 0.001
N1	7	13	20	12.31 0.001
<b>Отдаленное метастазирование (M)</b>				
M0	32	8	40	10.72 0.002
M1	8	13	21	10.72 0.002
<b>Гистологический вариант</b>				
Эмбриональный вариант	23	16	339	2.086 0.149
Альвеолярный вариант	17	5	22	2.086 0.149
<b>Химиотерапия</b>				
	40	21	61	
<b>Лучевая терапия</b>				
Первичная опухоль (СОД 50.4Гр)	32	21	53	4.84 0.028
Лимфатические узлы шеи (СОД 45.0Гр)	10	10	20	3.127 0.074

Продолжение таблицы 2

Кости (СОД 41,4Гр)	0	3	3	6.01 0.015
КСО (СОД 36,0Гр)	0	10	10	6.635 0.001
<b>Хирургическое лечение</b>				
	14	9	23	- 0,421
<b>Статус</b>				
Живы	16	13	29	10.812 0.013
Выбыл из исследования	0	1	1	
Смерть от прогрессирования заболевания	23	4	27	
Смерть от причин, не связанных с опухолевым процессом	1	3	4	

Показания для назначения профилактической интратекальной химиотерапии (при наличии у больного хотя бы одного критерия):

1. наличие интракраниального распространения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации по данным МРТ — исследования головного мозга с в/в контрастированием;
2. отсутствие опухолевых клеток при цитологическом исследовании ликвора.

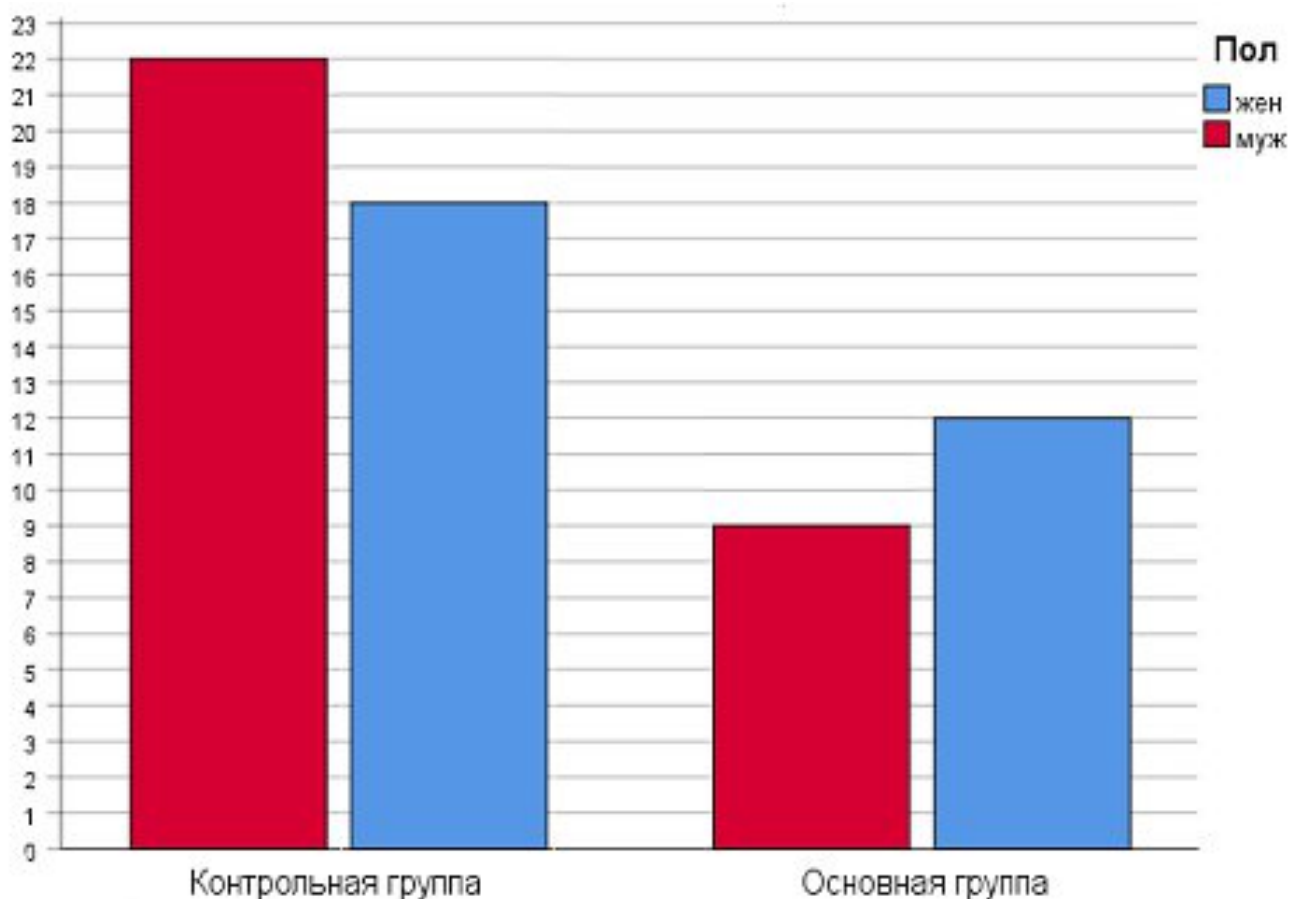
Показания для назначения терапевтической интратекальной химиотерапии (при наличии у больного хотя бы одного критерия):

1. наличие опухолевых клеток при цитологическом исследовании ликвора;
2. лептоменингеальное метастазирование по данным МРТ — исследования головного и спинного мозга с в/в контрастированием;
3. поражение оболочек головного мозга по данным статической сцинтиграфии головного мозга.

В исследование не включались пациенты, соответствующие следующим критериям: возраст более 18 лет, значительные неврологические нарушения,

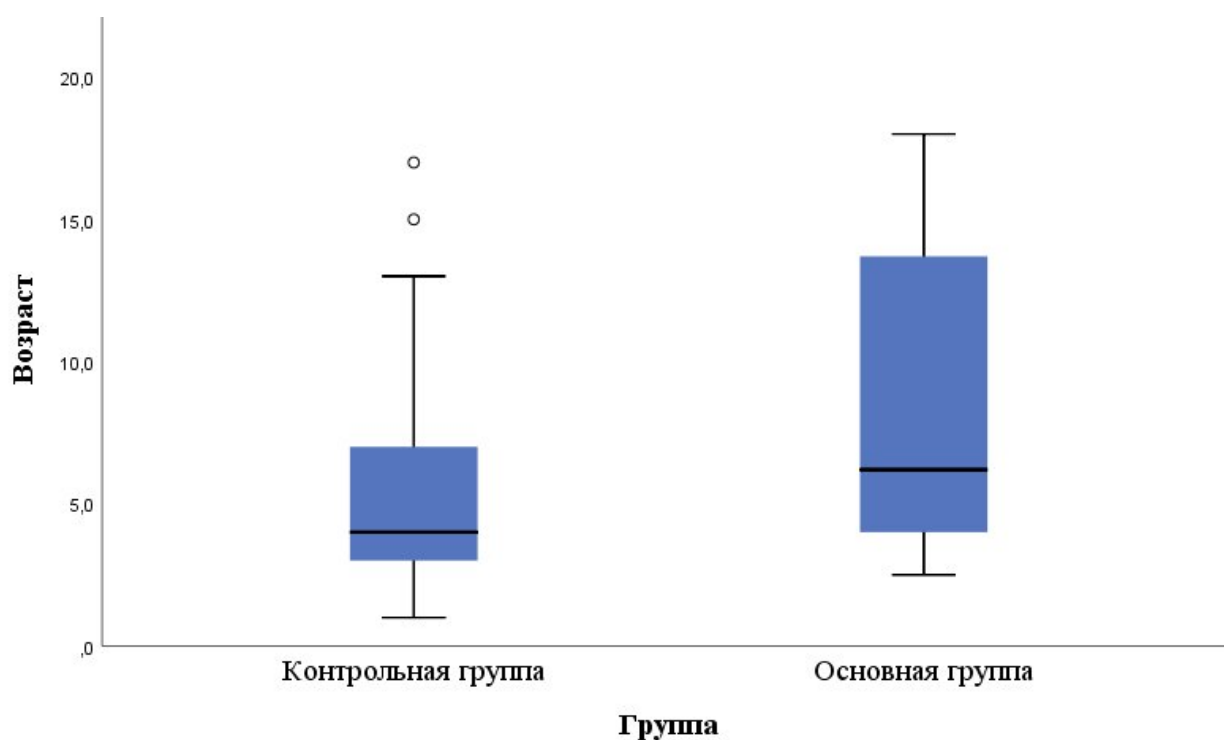
тяжелая сердечно-сосудистая, печеночная, почечная или дыхательная недостаточность, наличие сопутствующих заболеваний, отказ от участия в исследовании законных представителей или самого пациента (если его возраст превышал 15 лет). При этом, от всех участников было получено письменное согласие на участие.

В исследование были включен 61 ребенок (40 пациентов из контрольной группы и 21 пациент из основной группы) в возрасте от 1 года до 18 лет. Средний возраст составил 6,45 года ( $\pm 4,84$  года). Группа состояла из 31 мальчика (51%) и 30 девочек (49%), что соответствует соотношению по полу 1:1. Подробное распределение пациентов по полу представлено на рисунке 2



**Рисунок 2** - Анализ полового распределения в каждой из двух групп

График, представленный на рисунке 3, показывает неоднородность возраста на момент дебюта заболевания — пациент основной группы в среднем старше, чем контрольной, но пациенты находятся в одной возрастной (дошкольного и раннего школьного возраста) группе.



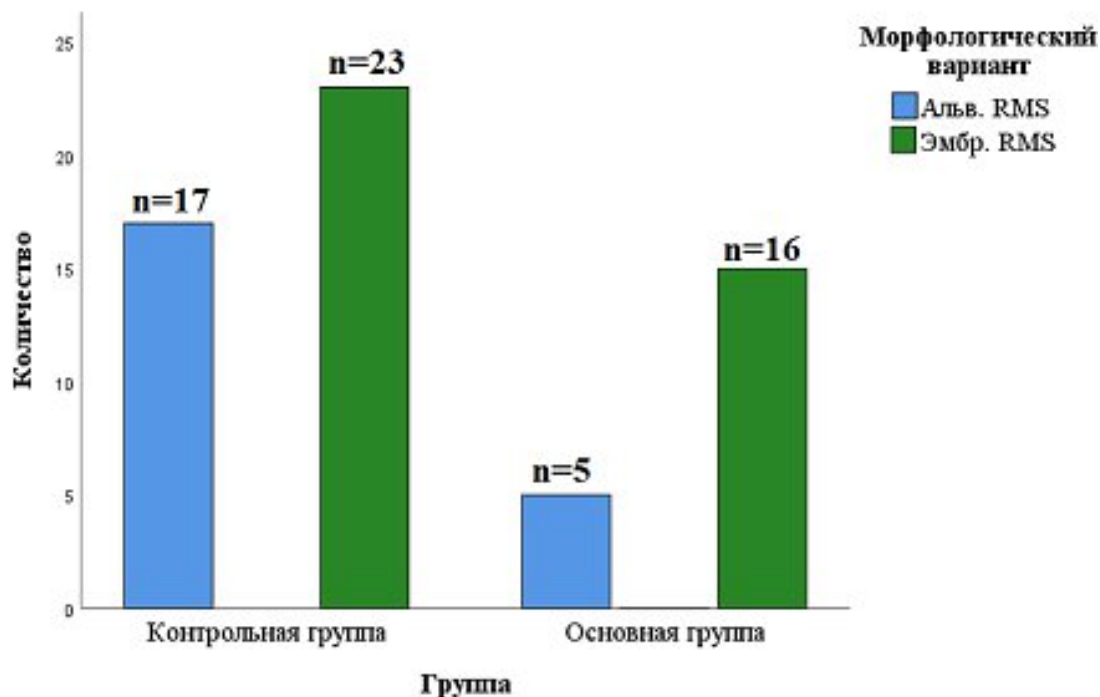
**Рисунок 3** - Дебют заболевания детей в двух группах

Основными жалобами пациентов были: появление новообразования — в 20 (33%) случаев, асимметрия лица — в 15 (25%), затруднение носового дыхания — в 14 (23%), экзофтальм, нарушение зрения — в 13 (21%), общая слабость — в 7 (12%) случаях. Анамнез заболевания составил в среднем 5 мес.

Всем пациентам на первом этапе выполнена биопсия новообразования с целью морфологической верификации. Результаты гистологического и иммуногистохимического анализа (Рисунок 4) подтвердили диагноз рабдомиосаркомы у всех пациентов. При этом, эмбриональный морфологический вариант был выявлен у большинства пациентов (64%), что указывает на его значительную распространенность в данной группе. Хотя у большинства (76%) пациентов основной группы гистологически опухоль была менее агрессивной, в

этой группе преобладали пациенты с распространенным заболеванием: у 13 (62%) была диагностирована IV стадия, что значительно больше, чем в контрольной группе (20%).

Р



**исунок 4** - Распределение исследуемых детей по морфологическому варианту опухоли в двух группах

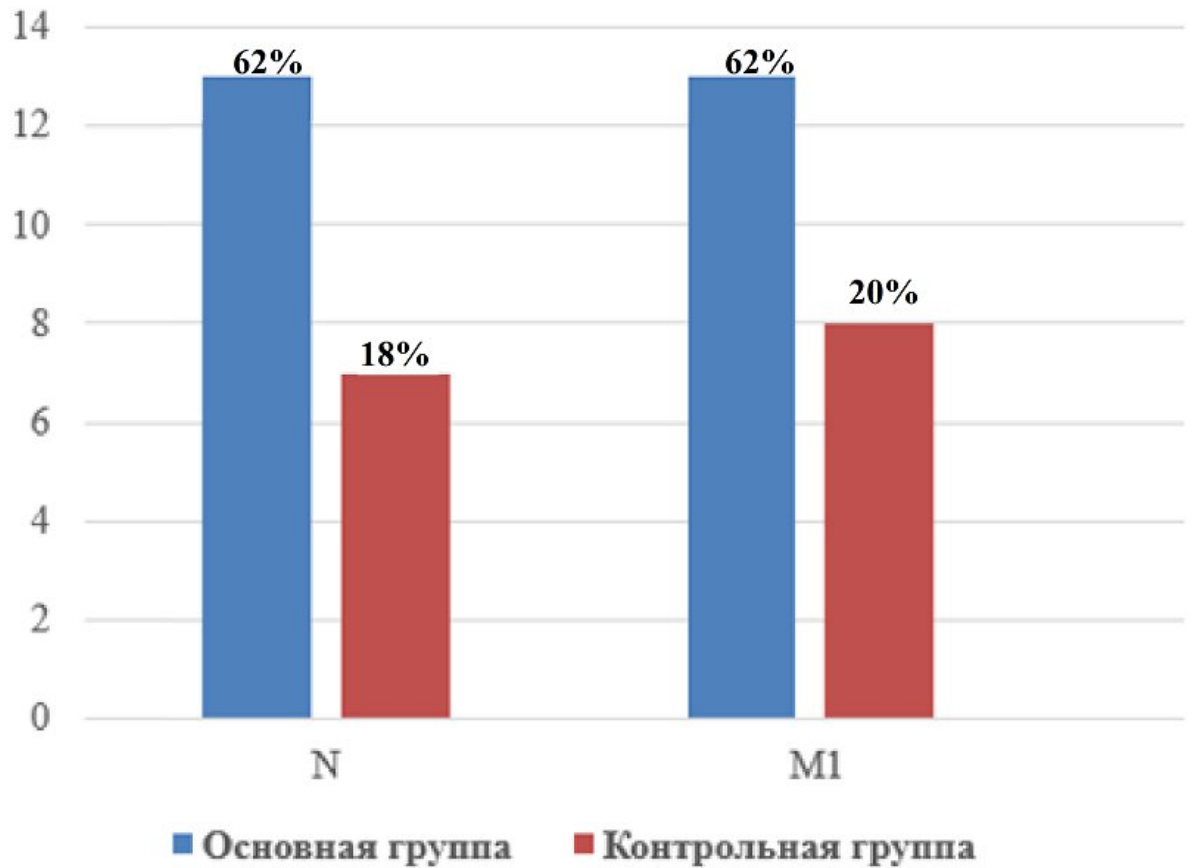
Характерной особенностью заболевания у всех 61 пациента было поражение нескольких анатомических структур. В подавляющем большинстве случаев (93%, 57 пациентов) наблюдалось обширное распространение опухоли, затрагивающее более пяти анатомических областей. У небольшого числа пациентов (n=4) поражение было менее распространенным, ограничиваясь двумя (n=2) или четырьмя (n=2) зонами.

Определение стадии заболевания проводилось по TNM классификации 7-го пересмотра 2009 года (в соответствии с разделом МКБ-10 — С49.0 «Злокачественные новообразования соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи»). Распределение пациентов по стадиям представлено в таблице 3

**Таблица 3** - Распространённость опухолевого процесса по TNM в двух группах

Распространённость	Группы наблюдения		
	Контрольная	Основная	Всего
T1aN0M0	3	0	3 (5%)
T2aN0M0	2	2	4 (6%)
T2aN1M0	2	2	4 (6%)
T2aN0M1	3	1	4 (6%)
T2вN0M0	21	3	24 (40%)
T2вN1M0	4	1	5 (8%)
T2вN0M1	4	2	6 (10%)
T2вN1M1	1	10	11 (19%)
Всего	40	21	61 (100%)

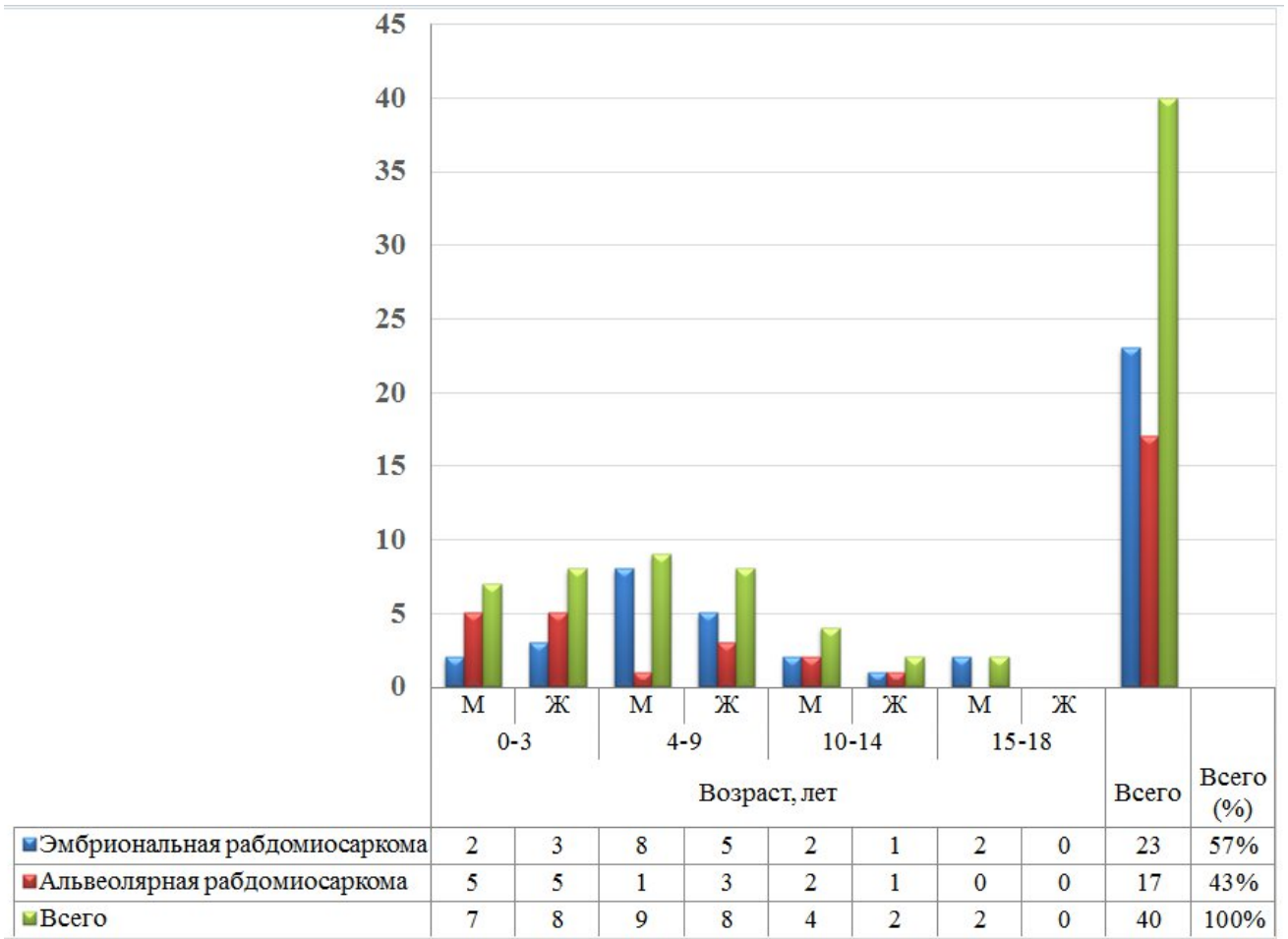
Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (N1) наблюдалось чаще у пациентов основной группы, чем в контрольной группе и составило 13 (62%) и 7 (18%) случаев соответственно. Также следует отметить, что пациенты основной группы имели чаще диссеминацию опухолевого процесса (M1), чем в контрольной группе – 13 (62%) и 8 (20%) соответственно (Рисунок 5).



**Рисунок 5** - Распределение исследуемых детей по наличию регионарных и отдаленных метастазов в двух группах

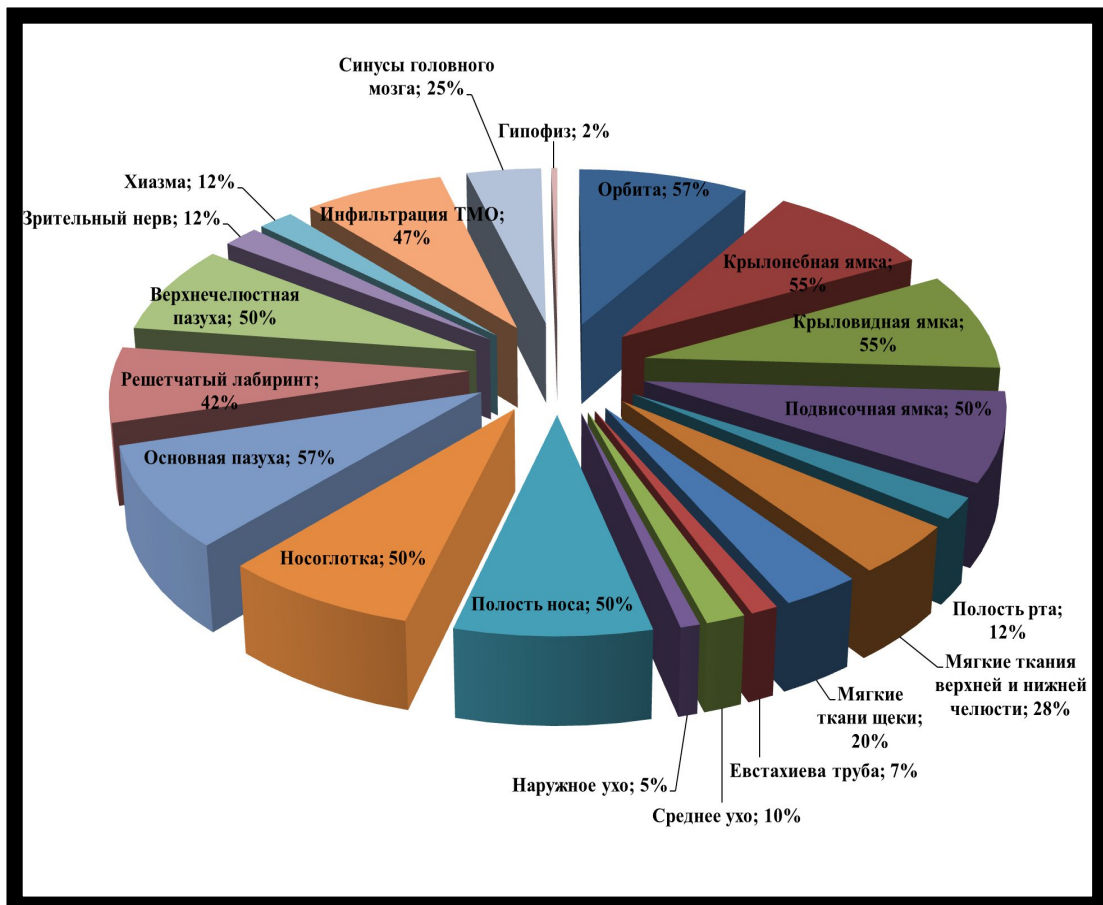
### 2.1.1. Характеристика пациентов контрольной группы

Общее число пациентов контрольной группы составило 40 детей, преобладающий возраст пациентов составлял от 4 до 9 лет (43%). Мальчиков — 22, девочек — 18. Информация о половозрастной структуре пациентов показана на рисунке 6.



**Рисунок 6** — Распределение исследуемых пациентов контрольной группы по возрасту, полу и диагнозу

Распространенность первичной опухоли у пациентов контрольной группы представлена на рисунке 7.

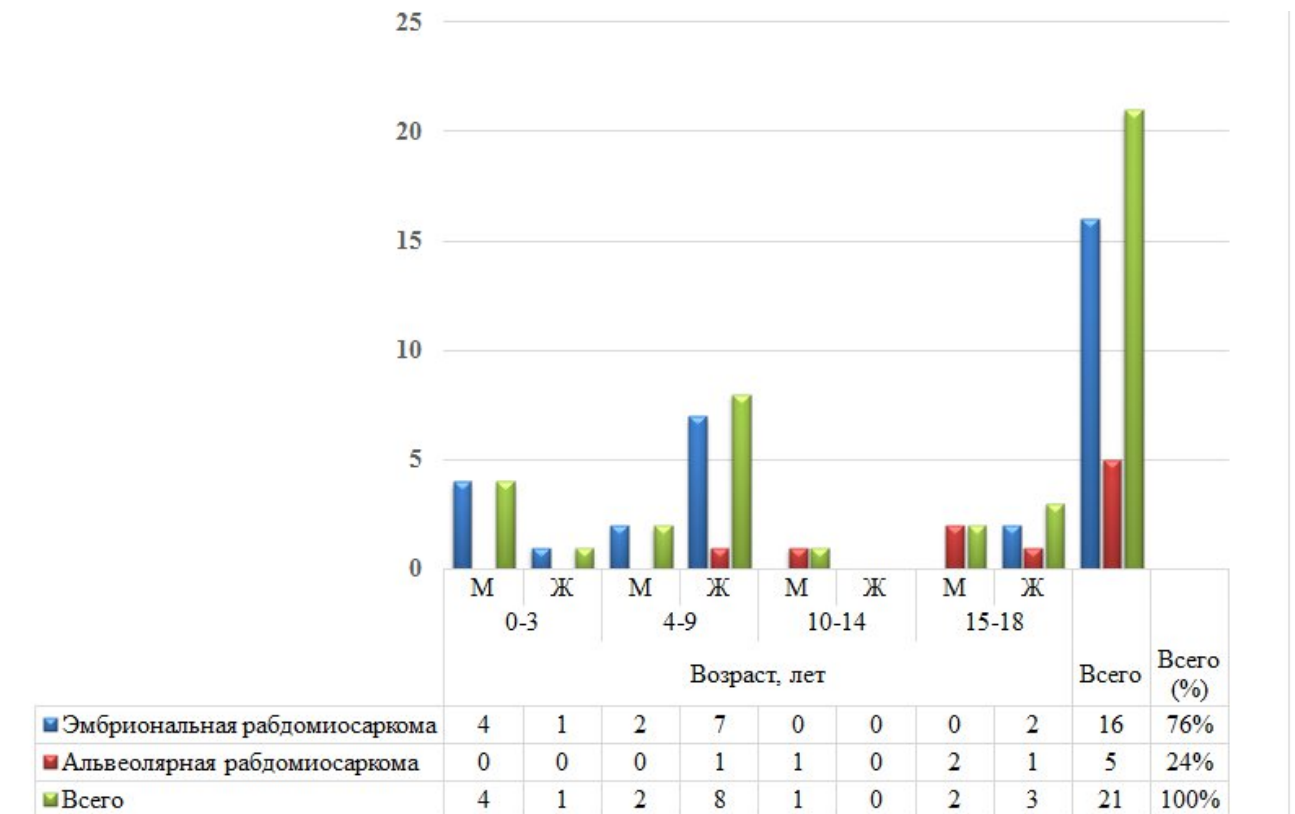


**Рисунок 7** - Частота вовлечения (%) анатомических областей в опухолевый процесс при инициальной диагностике

У всех пациентов (100 %) опухоль располагалась параменингеально, однако среди анатомических зон следует отметить орбиту — 23 (57 %) случаев, околоносовые пазухи — 22 (55 %), полость носа и носоглотку — 20 (50 %). Интракраниальное распространение опухоли отмечено в 100% случаев, из них прорастание в среднюю черепную ямку — 23 (57%), переднюю черепную ямку — 6 (15%), заднюю черепную ямку — 5 (12%). Инициально инфильтрация твердой мозговой оболочки (ТМО) наблюдалась у 19 (47%), поражение вещества головного мозга — у 14 (35 %).

### 2.1.2. Характеристика пациентов основной группы

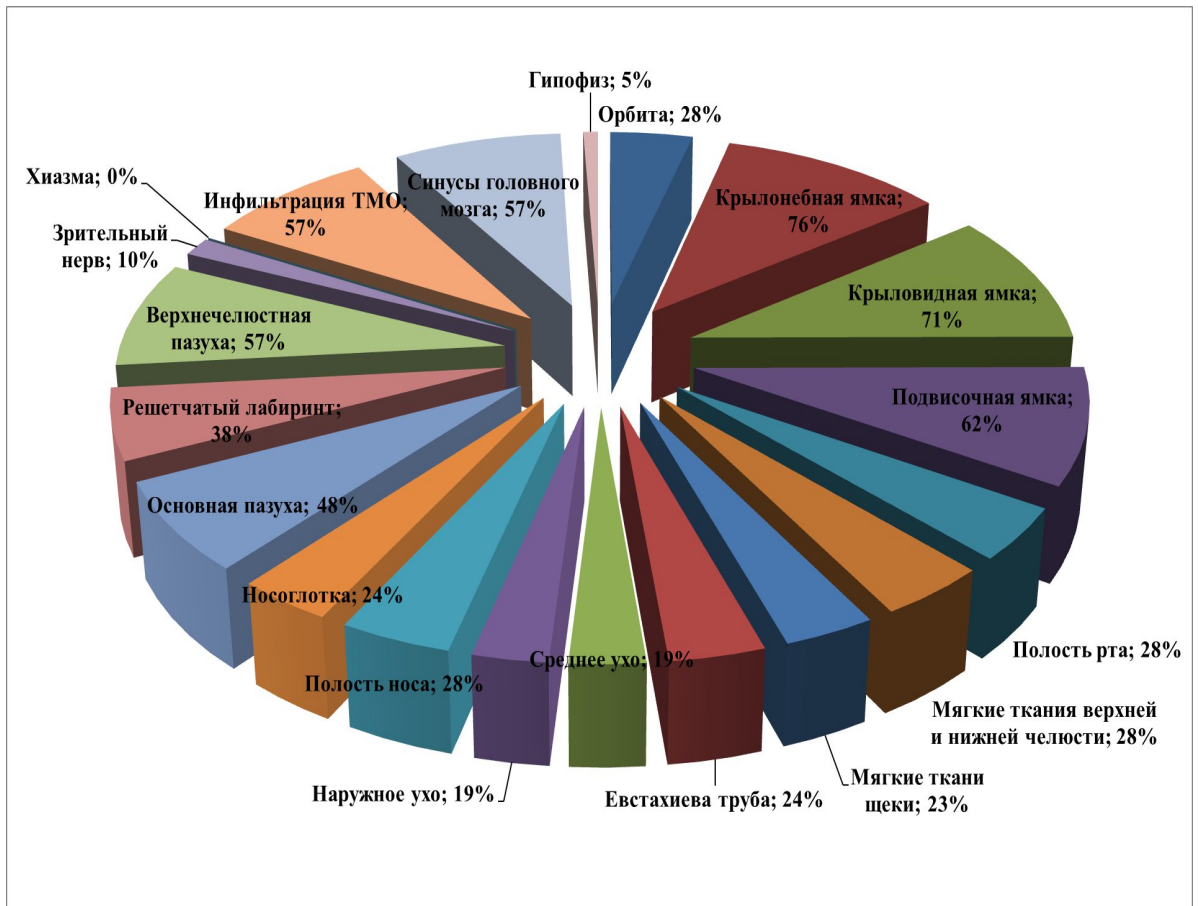
В контрольную группу вошел 21 пациент детского возраста. Наибольшая доля пациентов (48%) приходилась на возрастную группу от 4 до 9 лет. Распределение по полу: 9 мальчиков и 12 девочек (Рисунок 8).



**Рисунок 8** — Распределение исследуемых пациентов основной группы по возрасту, полу и диагнозу

У всех пациентов опухоль располагалась параменингеально, однако среди анатомических зон следует отметить крылонебную ямку — 16 (76 %) случаев, околоносовые пазухи — 12 (57%), основную пазуху — 10 (48%), полость носа и носоглотку — 7 (33%). Интракраниальное распространение опухоли отмечено в 100% случаев, из них прорастание в среднюю черепную ямку — 9 (43%), переднюю черепную ямку — 5 (24%), заднюю черепную ямку — 5 (24%). Инициально инфильтрация твердой мозговой оболочки (ТМО) наблюдалась у 12 (57%), поражение вещества головного мозга — у 18 (86%). Следует отметить, что

в нашей когорте пациентов преобладали опухоли больших размеров с одновременным ростом в несколько анатомических зон (Рисунок 9).



**Рисунок 9** - Частота вовлечения (%) анатомических областей в опухолевый процесс при инициальной диагностике

При первичной диагностике метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов было установлено у 13 пациентов (62%). Отдаленное метастазирование, представленное множественными метастатическими очагами в костях и костном мозге, выявлено у 6 больных (29%). Лептоменингеальные метастазы, подтвержденные цитологическим исследованием цереброспинальной жидкости, обнаружены у 8 пациентов (38%). Сцинтиграфия оболочек головного мозга с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом позволила выявить нарушение гематоэнцефалического барьера у 10 пациентов из 21, что составляет 48%.

Для оценки состояния центральной нервной системы были использованы МРТ головного и спинного мозга (с и без контрастного усиления) и статическая

сцинтиграфия оболочек головного мозга с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом. На основании этого мы распределили пациентов следующим образом (Таблица 4): подгруппа А — нет данных за лептоменингеальное метастазирование (n — 8); подгруппа В — инициальное лептоменингеальное метастазирование при постановке диагноза (n-8); подгруппа С — при развитии рецидива (n-5).

**Таблица 4** - Распространённость опухолевого процесса по TNM в основной группе

Распространённость	Основная группа			
	Подгруппа А	Подгруппа В	Подгруппа С	Всего
T1aN0M0	0	0	0	0 (0%)
T2aN0M0	1	0	1	2 (9%)
T2aN1M0	1	0	1	2 (9%)
T2aN0M1	0	1	0	1 (5%)
T2вN0M0	2	0	1	3(15%)
T2вN1M0	1	0	0	1 (5%)
T2вN0M1	0	2	0	2 (9%)
T2вN1M1	3	5	2	10 (48%)
Всего	8	8	6	21 (100%)

В подгруппу А вошли: трое пациентов с III стадией рабдомиосаркомы по классификации Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS), у которых не было выявлено метастазов в регионарных лимфатических узлах, а размер первичной опухоли превышал 5 см; один пациент с III стадией рабдомиосаркомы по IRS и наличием метастазов в регионарных лимфоузлах (**группа высокого риска**). Один пациент с локализованной альвеолярной рабдомиосаркомой (неблагоприятный гистологический вариант), с метастатическим поражением шейных лимфатических узлов (**группа очень высокого риска**). Также в данную подгруппу включены 3 пациента с метастатическим поражением костей и костного мозга (**группа первично метастатических сарком**).

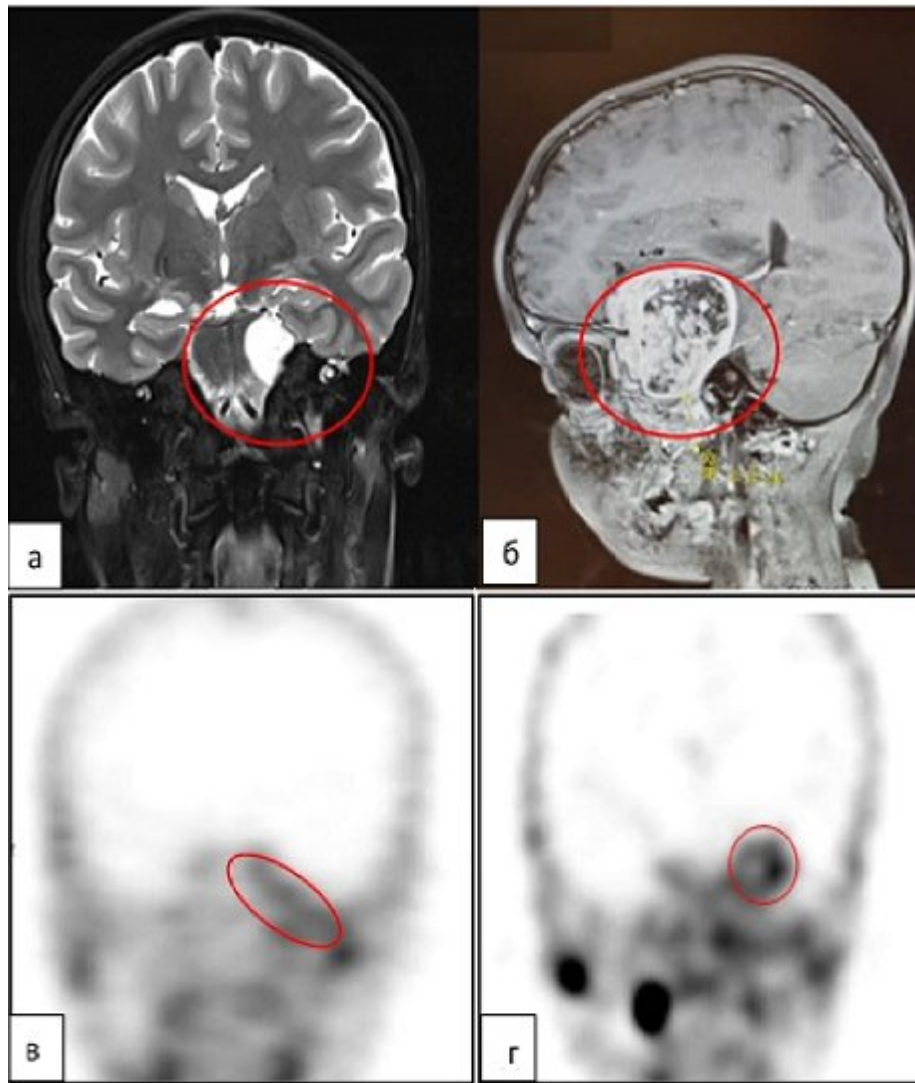
В подгруппу В стратифицированы 8 пациентов с лептоменингеальным метастазированием при первичной диагностике (**группа первично метастатических сарком**).

В подгруппу С стратифицированы 5 пациентов с развитием рецидива в виде лептоменингеального метастазирования.

### 2.1.3. Методы исследования

С целью всесторонней оценки состояния пациентов перед началом лечения проводился следующий комплекс диагностических мероприятий: сбор анамнеза (для выявления особенностей течения заболевания и эффективности предыдущей терапии), физикальный осмотр, лабораторные анализы крови (общий, биохимический, коагулограмма), а также инструментальные исследования, включающие электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (Эхо-КГ), компьютерную томографию (КТ) грудной клетки и УЗИ брюшной полости и шейных лимфоузлов.

В рамках обследования всем пациентам были выполнены следующие методы лучевой диагностики: магнитно-резонансная томография (МРТ) основания черепа, головного и спинного мозга без и с контрастным усилением, позитронно-эмиссионная томография, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) всего тела с контрастированием  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), сцинтиграфия костей скелета и статическая сцинтиграфия головного мозга с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом (Рисунок 10).



а – режим T2 фронтальная проекция с подавлением сигнала от жировой ткани; б – режим T1 сагиттальная проекция с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата. Формирование интракраниального компонента опухоли с поражением вещества головного мозга. Томосцинтиграммы с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом во фронтальных проекциях (в, г): в первичной опухоли и в пораженном веществе головного мозга, включая оболочки, отмечается интенсивная аккумуляция РФП.

**Рисунок 10** - Магнитно-резонансные томограммы и томосцинтиграммы головного мозга с внутривенным контрастированием

Обязательным для всех пациентов являлась оценка неврологического статуса (на основе разработанной анкеты для пациентов и родителей), статуса активности по индексу Карновского и Шкале ECOG-ВОЗ [122]., переносимости проводимой терапии, общего клинического обследования, в том числе офтальмологического и оториноларингологического (Таблица 5).

**Таблица 5 - Оценка общего состояния онкологических больных по индексу Карновского (0-100%) или Шкале ECOG-ВОЗ (0-4 балла)**

<b>Индекс Карновского</b>	<b>Активность, %</b>	<b>Шкала ECOG-ВОЗ</b>	<b>Балл</b>
Состояние нормальное, жалоб нет	100	Нормальная активность	0
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы заболевания	90	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Нормальная активность с усилием	80		
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лёжа	2
Нуждается в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60		
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30	Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4
Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение	20		
Умиравший	10		

## 2.2. Методы лечения

### 2.2.1. Методы лечения пациентов контрольной группы

В рамках исследования, все 40 пациентов получили противоопухолевое лечение, регламентированное протоколами, утвержденными Ученым советом НИИ детской онкологии и гематологии им. академика Л.А. Дурнова ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России.

Протокол ДОРМС–06, предназначенный для лечения рабдомиосаркомы (РМС) среднего риска, был внедрен в практику НИИ детской онкологии и гематологии им. Л. А. Дурнова (НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина) в 2007 году (ученый совет от 13.12.2006, протокол №10). В рамках протокола лечения 12 (30%) пациентов получили 9 чередующихся курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схемам VAC и VTC на этапе индукции. Схема VAC включала винкристин в дозе  $1,5 \text{ мг/м}^2$  – 1,8,15 дни цикла; дактиномицин в дозе  $1,5 \text{ мг/м}^2$  – 1 день цикла; циклофосфан —  $250 \text{ мг/м}^2$  – 1 по 5 дни, а схема VTC –топотекан в дозе  $0,75 \text{ мг/м}^2$  — 1 по 5 дни цикла; винкристин в дозе  $1,5 \text{ мг/м}^2$  – 1, 8,15 дни цикла циклофосфан —  $250 \text{ мг/м}^2$  – 1 по 5 дни цикла. Хирургический этап лечения в виде удаления остаточного опухолевого компонента проводился после 4 курса химиотерапии. Послеоперационная лучевая терапия и облучение метастатических очагов подводились после начала и одновременно с 5-м курсом полихимиотерапии. Second-look операция выполнялась после 8-го курса химиотерапии при наличии остаточной опухолевой ткани. 9-й курс химиотерапии начинался на 2-5 послеоперационные сутки.

На базе НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 12 (30%) пациентов получали терапию согласно **протоколу SM – 2015**, утвержденному в 2015 году (ученый совет от 04.02.2015, протокол №1). Согласно данному протоколу лечения, используются следующие основные схемы химиотерапии: VAC, VDC, IE и VIR. Протокол предусматривает 18 курсов

химиотерапии, проводимых с интервалом в 21 день, с чередованием схем. Каждый курс включает в себя следующие препараты и дозировки: винкристин в дозе  $1 \text{ мг/м}^2$  в 1-й, 8-й и 15-й дни курса, циклофосфан в дозе  $1200 \text{ мг/м}^2$  в 1-й день курса, дактиномицин в дозе  $0,045 \text{ мг/кг}$  в 1-й день курса; доксорубицин в дозе  $37,5 \text{ мг/м}^2$  в 1-й и 2-й дни курса; ифосфамид в дозе  $1800 \text{ мг/м}^2$  в 1 — 5 дни курса; этопозид в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  в 1-5 дни курса; иринотекан в дозе  $50 \text{ мг/м}^2$  в 1-5 дни курса. Длительность терапии составляла 1,5 года.

В соответствии с протоколом CWS 2009, оценка распространенности опухолевого процесса основывается на TNM-классификации и послеоперационном стадировании IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study). В протокол CWS 2009 были стратифицированы 6 (15%) пациентов. В **группу низкого риска** были включены пациенты с локализованной (максимальные размеры опухоли не более 5 см) и микроскопически полностью удаленной опухолью (IRS I). Пациентам данной группы проводилось 9 курсов химиотерапии по схеме винкристин  $1.5 \text{ мг/м}^2$  в 1, 8, 15 дни каждого курса; дактиномицин  $1.5 \text{ мг/м}^2$  в 1 день каждого курса. В **группу стандартного риска** входят пациенты, соответствующие следующим критериям: I стадия по IRS - опухоль более 5 см в диаметре, без распространения в близлежащие лимфатические узлы; II стадия по IRS - опухоль любого размера, без распространения в близлежащие лимфатические узлы; III стадия по IR - опухоль менее 5 см в диаметре, без распространения в близлежащие лимфатические узлы. Другими словами, пациенты классифицируются как имеющие стандартный риск, если у них нет метастазов в регионарных лимфоузлах, и размер опухоли соответствует определенным критериям в зависимости от стадии по IRS. В рамках лечения, пациентам этой группы было проведено 9 курсов полихимиотерапии. Каждый курс включал в себя введение ифосфамида  $3000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  в 1 и 2 дни каждого курса лечения, винкристина  $1.5 \text{ мг/м}^2$  в 1 день каждого курса, дактиномицина  $1.5 \text{ мг/м}^2$  в 1 день каждого курса. Начиная с 4-го курса химиотерапии, пациенты также получали лучевую терапию на область первичного распространения опухоли. В **группу высокого риска** были включены две категории пациентов:

первая категория - пациенты с III стадией заболевания по системе IRS, у которых не было выявлено метастазов в регионарных лимфатических узлах, но размер первичной опухоли превышал 5 см; вторая категория - пациенты с I, II или III стадией заболевания по системе IRS, у которых были обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах. Все пациенты из обеих категорий получали одинаковое лечение: 9 курсов химиотерапии по схеме I2VA. Каждый курс включал в себя ифосфамид  $3000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  в 1 и 2 дни каждого курса лечения, винкристин  $1.5 \text{ мг/м}^2$  в 1 день каждого курса, дактиномицин  $1.5 \text{ мг/м}^2$  в 1 день каждого курса. Также параллельно с 4 и 5 курсами ПХТ проводилась лучевая терапия. Данной группе больных не предусматривалось проведение поддерживающей терапии. В **группу очень высокого риска** стратифицированы пациенты с локализованной альвеолярной рабдомиосаркомой (неблагоприятная гистология), с метастатическим поражением шейных лимфатических узлов, вне зависимости от других факторов риска. Лечение пациентов данной группы состояло из 9 курсов химиотерапии, проводимых попеременно по схемам I<sup>2</sup>VA и I<sup>2</sup>VAd. Каждый курс включал ифосфамид  $3000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  в 1 и 2 дни каждого курса лечения, винкристин  $1.5 \text{ мг/м}^2$  в 1 день каждого курса, адриамицин  $40 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  в 1 — 2 дни курса. Дополнительно проводилась лучевая терапия, но без последующей поддерживающей терапии. Пациентам с **первично метастатической рабдомиосаркомой**, без учета других факторов риска, проводили 9 курсов химиотерапии по альтернирующей схеме. Эта схема включала чередование трех режимов: I<sup>3</sup>VA (ифосфамид  $3000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  в 1 — 3 дни курса, винкристин  $1.5 \text{ мг/м}^2$  в 1 день курса, дактиномицин  $1.5 \text{ мг/м}^2$  в 1 день курса), этот режим применялся в 1-м, 4-м и 7-м курсах; I<sup>3</sup>VE (ифосфамид  $3000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$  в 1 — 3 дни курса, винкристин  $1.5 \text{ мг/м}^2$  в 1 день курса, этопозид  $150 \text{ мг/м}^2 \text{ сут}$  в 1 — 3 дни курса), этот режим применялся в 3-м, 6-м и 9-м курсах; CEV (карбоплатин  $500 \text{ мг/м}^2$  в 1 день курса, эпирубицин  $150 \text{ мг/м}^2$  в 1 день курса, винкристин  $1.5 \text{ мг/м}^2$  в 1 день курса), этот режим применялся во 2-м, 5-м и 8-м курсах. Далее в течение года проводилась поддерживающая терапия препаратами винорельбин  $25 \text{ мг/м}^2$  1,8,15 дни, циклофосфамид  $25 \text{ мг/м}^2$  ежедневно. Оценка

ответа на терапию проводилась после завершения трех курсов системной химиотерапии вне зависимости от группы риска. При сокращении опухоли менее, чем на 33%, решался вопрос о возможности проведения радикального хирургического вмешательства или химиотерапии второй линии.

В период с 1993 по 2017 года в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для лечения рабдомиосаркомы орбиты у детей и подростков использовался протокол CarboVCD. Семи (18%) пациентам было проведено по 8 курсов полихимиотерапии по этой схеме, включающей: карбоплатин ( $360 \text{ мг/м}^2$  в 1 день), винкристин ( $1 \text{ мг/м}^2$  в 1,8 дни) и циклофосфан ( $500 \text{ мг/м}^2$  в 1,8 дни), доксорубицин ( $20 \text{ мг/м}^2$  в 2 и 4 дни). Эта схема применялась при больших размерах опухоли, быстром ее росте и наличии болевого синдрома у пациента. Еще один пациент получил лечение по протоколу **CWS 2002**, который был аналогичен протоколу **CWS 2009**. Двум пациентам с III стадией рабдомиосаркомы по классификации IRS, без метастазов в регионарные лимфоузлы и с опухолями менее 5 см, было проведено 9 курсов химиотерапии по протоколу **RMS 2005** (ученый совет от 01.10.2008, протокол №1) в рамках Европейской группы. Этот протокол включал винкристин ( $1,5 \text{ мг/м}^2$  – 1, 8,15 дни цикла); дактиномицин ( $1,5 \text{ мг/м}^2$  – 1 день цикла) по протоколу лечения **RMS 2005** (ученый совет от 01.10.2008, протокол №1), в рамках Европейской группы по изучению саркомы мягких тканей у детей (EрSSG).

32 (80%) пациента получили лучевую терапию с использованием 3D-конформного облучения ( $1,8 \text{ Гр/день}$ , 5 дней/неделю). Облучение первичной опухоли проводилось до суммарной дозы  $50,4 \text{ Гр}$ . У 10 пациентов (25%) дополнительно облучались лимфоузлы шеи дозой  $45,0 \text{ Гр}$ .

После проведения химиолучевой терапии 14 (35%) пациентам потребовалась операция для удаления остаточной опухоли.

В итоге, 14 (35%) пациентов получили многокомпонентное лечение.

### 2.2.2. Методы лечения пациентов основной группы

Пациентам основной группы проведено интенсивное лечение, включающее комбинированные и комплексные схемы химиотерапии по протоколу CWS 2014, а также интратекальную химиотерапию (ИТХТ).

В подгруппе А трем (14%) пациентам (**группа высокого риска**) проведено 9 курсов системной химиотерапии по схеме I<sup>2</sup>VA, лучевая терапия на первичную опухоль было направлено (СОД) 50,4 Гр, а на пораженные лимфатические узлы шеи - (СОД) 45,0 Гр., без проведения поддерживающей терапии. Одному (4%) пациенту проведено 9 курсов химиотерапии в альтернирующем режиме (**группа очень высокого риска**) по схеме I<sup>2</sup>VA (ифосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1 и 2 дни каждого курса лечения, винкристин 1.5 мг/м<sup>2</sup> в 1 день каждого курса, дактиномицин 1.5 мг/м<sup>2</sup> в 1 день каждого курса) и I<sup>2</sup>VAd (ифосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1 и 2 дни каждого курса лечения, винкристин 1.5 мг/м<sup>2</sup> в 1 день каждого курса, адриаамицин 40 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1 — 2 дни курса) и лучевой терапии на первичный очаг в СОД 50,4 Гр, и пораженные лимфатические узлы шеи СОД 45,0 Гр. с проведением поддерживающей терапии. Трем (14%) пациентам (**группа первично метастатических сарком**) проведено 9 курсов системной химиотерапии в альтернирующем режиме по схемам I<sup>2</sup>VA (ифосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1,2 и 3 дни каждого курса лечения, винкристин 1.5 мг/м<sup>2</sup> в 1 день каждого курса, дактиномицин 1.5 мг/м<sup>2</sup> в 1 день каждого курса) – 1, 4 и 7 курсы, I<sup>3</sup>VE – 3, 6 и 9 курсы и CEV (карбоплатин 500 мг/м<sup>2</sup> в 1 день курса, эпирубицин 150 мг/м<sup>2</sup> в 1 день курса, винкристин 1.5 мг/м<sup>2</sup> в 1 день курса) – 2, 5 и 8 курсы протокола. В рамках лечения всем пациентам проводилась лучевая терапия на первичный опухолевый очаг с суммарной очаговой дозой (СОД) 50,4 Гр. Дополнительно осуществлялось облучение лимфатических узлов шеи в СОД 45,0 Гр. У 3/8 (38%) пациентов с метастатическим поражением костей проводилась лучевая терапия на метастатические очаги в СОД 41,4 Гр.

Для снижения риска лептоменингеального метастазирования рабдомиосаркомы пациентам данной подгруппы проведено 9 курсов интратекальной химиотерапии в профилактическом режиме (пИТХТ). 4 курса индукционной интратекальной химиотерапии (пИТХТ), каждый из которых включал введение метотрексата и преднизолона интратекально в дозировках, соответствующих возрасту пациента. Введение препаратов осуществлялось в первый день каждого курса. Последняя инъекция проводилась за две недели до начала лучевой терапии. 4 курса консолидирующей интратекальной химиотерапии (пИТХТ), каждый из которых включал введение топотекана интратекально в дозе  $0.2 \text{ мг/м}^2$ . Введение препарата осуществлялось в первый день каждого курса. Первый курс начинался через две недели после завершения лучевой терапии. Каждое интратекальное введение химиопрепаратов сопровождалось цитологическим исследованием ликвора. Далее в течение 6 месяцев проводилась поддерживающая терапия препаратами винорельбин  $25 \text{ мг/м}^2$  1,8,15 дни, циклофосфамид  $25 \text{ мг/м}^2$  ежедневно.

Хирургическое лечение было проведено 5 пациентам (62%) из-за сохранения остаточной опухолевой ткани опухолевой ткани после завершения химиолучевой терапии.

Всем пациентам (n-8) подгруппы **В (группа первично метастатических сарком)** проведено 9 курсов системной химиотерапии в альтернирующем режиме по схемам I<sup>3</sup>VA – 1, 4 и 7 курсы, CEV – 2, 5 и 8 курсы протокола и I<sup>3</sup>VE – 3, 6 и 9 курсы. В течение года проводилась поддерживающая терапия. Пациентам подводилась лучевая терапия на первичный очаг в СОД 50,4 Гр и на краниоспинальную область в СОД 36,0 Гр., дополнительно облучались лимфатические узлы шеи у 5/8 (63%) больных в СОД 45,0 Гр.

Для лечения пациентов с лептоменингеальными метастазами рабдомиосаркомы проведено 9 курсов интратекальной химиотерапии в терапевтическом режиме (тИТХТ) — 4 курса индукционной интратекальной химиотерапии препаратами метотрексат и преднизолон в возрастной дозировке в 1 и 8 дни каждого курса и 4 консолидирующих курса интратекальной

химиотерапии топотеканом в дозе  $0.2 \text{ мг/м}^2$  в первый день каждого курса. Каждое интратекальное введение химиопрепарата сопровождалось цитологическим исследованием ликвора.

После химиолучевой терапии у 4 из 8 пациентов (50%) была обнаружена остаточная опухоль, в связи с чем им было проведено хирургическое лечение.

В рамках лечения одного пациента **подгруппы С** было проведено 4 цикла химиотерапии второй линии Carbo/Eto/IFO (карбоплатин в дозе  $150 \text{ мг/м}^2$  – 1 по 4 дни цикла и этопозид —  $150 \text{ мг/м}^2$  — 1 по 4 дни цикла; ифосфамид в дозе  $2000 \text{ мг/м}^2$  – 1 по 4 дни цикла и этопозид —  $150 \text{ мг/м}^2$  — 1 по 4 дни цикла; карбоплатин в дозе  $150 \text{ мг/м}^2$  – 1 по 4 дни цикла и ифосфамид в дозе  $2000 \text{ мг/м}^2$  — с 1 по 4 дни цикла), 2 курса индукционной интратекальной химиотерапии (метотрексат и преднизолон в возрастной дозировке в 1 и 8 дни каждого курса) и 2 курса консолидирующей интратекальной химиотерапии (топотекан:  $0.2 \text{ мг/м}^2$  в первый день каждого курса). Дополнительно проведена лучевая терапия на краниоспинальную область с суммарной очаговой дозой (СОД)  $36,0 \text{ Гр}$ . Два других пациента из той же подгруппы получили четыре курса системной химиотерапии по протоколу VIRTem, который представляет собой комбинацию винкристина в дозе  $1 \text{ мг/м}^2$  в 1-й, 8-й и 15-й дни курса, иринотекана в дозе  $50 \text{ мг/м}^2$  в 1-5 дни курса, темозоломида —  $150 \text{ мг/м}^2$  — 1 по 5 дни цикла. И 4 курса интратекальной химиотерапии в терапевтическом режиме (ТИТХТ).

Одному пациенту, включенному в данную подгруппу, было назначено и проведено четыре курса химиотерапевтического лечения с использованием цисплатина в дозе  $100 \text{ мг/м}^2$  в 1 день цикла, доксорубицина в дозе  $20 \text{ мг/м}^2$  во 2 и 3 дни цикла и 4 курса интратекальной химиотерапии в терапевтическом режиме.

Терапия одного пациента из этой подгруппы включала проведение 9 курсов химиотерапии в альтернирующем режиме препаратами второй линии по схеме ACSTTIVE (винкристин в дозе  $1,5 \text{ мг/м}^2$  в 1 день курса, циклофосфамид в дозе  $1200 \text{ мг/м}^2$  в 1 день курса, доксорубицин в дозе  $20 \text{ мг/м}^2$  – 1 по 3 дни курса/топотекан в дозе  $1 \text{ мг/м}^2$  – 1 по 4 дни курса; карбоплатин в дозе  $150 \text{ мг/м}^2$  – 1 по 4 дни цикла/карбоплатин в дозе  $150 \text{ мг/м}^2$  – 1 по 4 дни цикла; этопозид —  $150$

мг/м<sup>2</sup> — 1 по 4 дни цикла). Также данному пациенту проведены 9 курсов интратекальной химиотерапии в терапевтическом режиме (ТИТХТ) — 4 курса индукционной и 4 курса консолидирующей интратекальной и лучевая терапия на краниоспинальную область в СОД 36,0 Гр. После интенсивной внутривенной химиотерапии проводилось 8 курсов поддерживающей терапии трофосфамидом, идарубицином и этопозидом в пероральной форме.

### **2.2.3. Оценка ответа на лечение**

В качестве основы для определения были взяты общепринятые критерии клиническо – гематологической ремиссии, рефрактерного течения, рецидива, остаточного объема опухоли, поражения центральной нервной системы. Регрессия опухоли в ответ на лечение оценивалась в соответствии с критериями RECIST. Оценка основывалась на результатах контрольных исследований, включающих: МРТ основания черепа, головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием; ПЭТ/КТ всего тела с использованием 18F-ФДГ; и статическую сцинтиграфию головного мозга с применением 99mTc-пертехнетата.

Оценка ответа на терапию пациентов основной группы проводилась после завершения трех курсов системной химиотерапии вне зависимости от подгруппы пациентов и группы риска (Таблица 6).

**Таблица 6 - План обследования пациентов основной группы**

	До начала терапии	Перед каждым курсом	Еженедельно во время химиотерапии	После 9 недели терапии	После 18 недели терапии	После 26 недели терапии	Через 12 месяцев от окончания терапии
Анамнез, осмотр	х	х	х	х	х	х	х
Клинический, биохимический анализы крови, клинический анализ мочи	х	х	х	х	х	х	х
Оценка индекса Карновского и шкалы ECOG-ВОЗ.	х	х	х	х	х	х	х
МРТ основания черепа, головного и спинного мозга с внутривенным контрастированием	х			х		х	
ПЭТ/КТ всего тела с внутривенным контрастированием	х			х		х	

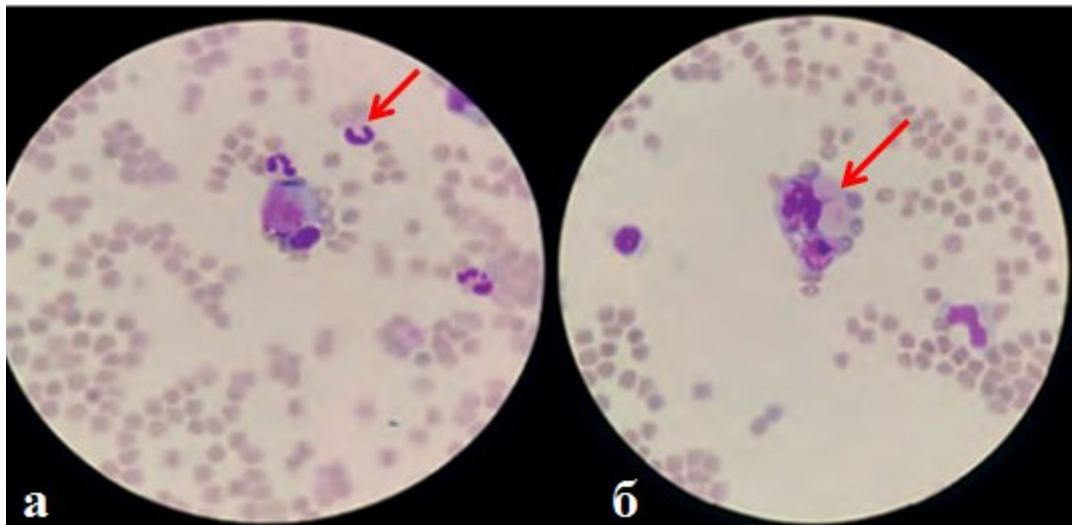
*Продолжение таблицы 6*

Сцинтиграфия костей скелета и статическая сцинтиграфия головного мозга с <sup>99m</sup> Tc-пертехнетатом	х			х		х	
КТ органов грудной полости и УЗИ лимфоузлов шеи и органов брюшной полости	х			х		х	
Спинномозговая пункция с цитологическим исследованием ликвора	х	х		х		х	
Клинический ответ исследуемых пациентов	х			х		х	

При сокращении опухоли менее, чем на 33% решался вопрос о возможности проведения радикального хирургического вмешательства или лучевой терапии с химиотерапией второй линии. Second-look операция также вне зависимости от стратификации выполнялась после 9-го курса полихимиотерапии при наличии остаточной опухоли по данным контрольного обследования.

Цитологическое исследование ликвора (Рисунок 11) проводилось перед началом лечения и, в последующем, перед каждым интратекальным введением препарата, то есть каждые три недели. Положительная динамика изменения количества опухолевых клеток в ликворе в ответ на проводимое лечение оценивалась нами как:

- 1) снижение количества опухолевых клеток в ликворе – полный или частичный ответ;
- 2) повышение количества опухолевых клеток в ликворе — прогрессирование заболевания;
- 3) сохранение количества опухолевых клеток в ликворе — стабилизация опухолевого процесса.



Опухолевые клетки негемопозитической природы, расположенные разрозненно (а), расположенные в виде скоплений (б)

### **Рисунок 11** - Цитологическое исследование спинномозговой жидкости

При метастатическом поражении костей критериями оценки являлись отсутствие новых очагов поражения, исчезновение ранее выявленных очагов поражения, снижение процента накопления радиофармпрепарата в участках поражения.

Критерии оценки клинического ответа основаны на улучшении неврологического статуса изменениях оценки состояния (как было показано в Таблице 5) по индексу Карновского и Шкале ECOG-ВОЗ.

Клиническая оценка, включающая в себя полный ответ, частичный ответ), стабильное заболевание и прогрессирующее заболевание, проводилась один раз в

неделю с начала терапии и до 12 месяцев после окончания противоопухолевой терапии (Таблица 7).

**Таблица 7 - Клинический ответ исследуемых пациентов**

Ответ	Неврологический статус	Оценка по шкале комы Глазго	Оценка по индексу Карновского	Оценка по Шкале ECOG-ВОЗ
Полный ответ	<b>Почти нормальный неврологический статус</b> (легкие симптомы, включая шум в ушах или помутнение зрения)	15	$\geq 90$	0-1
Частичный ответ	<b>Частичное неврологическое улучшение</b> (головная боль или другие легкие/умеренные симптомы/признаки)	$\geq 9$ .	50-70 или повышение уровня 10-20 по сравнению с исходным уровнем.	2-3
Стабилизация	Никаких видимых неврологических улучшений.	$\geq 9$	Повышение уровня $\leq 10$ по сравнению с исходным уровнем.	3-4
Прогрессирование	Ухудшение неврологических симптомов и признаков.	$\geq 9$	Снижение по сравнению с исходным уровнем.	4

Возникающие в процессе противоопухолевой терапии побочные реакции, в том числе гематологические, изучали в соответствии с критериями токсичности (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)) [123]., представленные в таблице 8.

**Таблица 8 - Токсичность (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE))**

<b>Grade</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Общее состояние	Нормальная активность	Незначительно нарушено	Значительное нарушение активности	Прикован к постели	Критическое состояние	Смерть
<b>Аллергические реакции</b>						
Аллергия	Нет	Транзиторная сыпь	Сыпь, крапивница, диспноэ	Бронхоспазм, парентеральное введение лекарств	Анафилаксия	Смерть
<b>Гематологическая токсичность</b>						
Гемоглобин (г/л)	Норма (N)	100 < N	80 — < 100	65 — < 80	< 65	Смерть
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	> 4.0 (или ≥ N)	3.0 — < N	2.0 — < 3.0	1.0 — < 2.0	< 1.0	Смерть
Гранулоциты (10 <sup>9</sup> /л)	≥ 2.0	1.5 — < N	1.0 — < 1.5	0.5 — < 1.0	< 0.5	Смерть
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	≥ 100	75 — < N	50 — < 75	25 — < 50	< 25	Смерть
<b>Инфекционные осложнения</b>						
Инфекция	Нет	Легкая	Средней тяжести	Тяжелая инфекция	Септический шок	Смерть
Лихорадка	< 38	38 — 39	> 39 — 40	> 40 < 24 ч	> 40 ≥ 24 ч	Смерть
<b>Гастроинтестинальная токсичность</b>						
Тошнота	Нет	Достаточный прием пищи	Прием пищи ограничен	Практически не принимает пищу	ПЭП, жизнеугрожающее состояние	Смерть
Рвота (эпизоды/ 24 ч)	Нет	1	2-5	> 6	ПЭП	Смерть

Стоматит/ мукозит	Нет	Безболез- ненные эрозии, эритема	Болезнен- ные эритема/ язвы, возможен- прием пищи, очаговое поражение слизистой	Болезнен- ные эритема/ язвы, ПЭП, значитель- ное поражение слизистой, требую- щее обезболи- вания	ПЭП из- за стомати- та	Смерть
Диарея (стул/ день)	Не изменился	<4 раз чаще	На 4-6 раз	На $\geq 7$ раз чаще	Жизне- угрожа- ющее состояни- е	Смерть
Колит	Нет	Бессимптом- ный	Боль в животе, слизь или кровь в стуле	Лихорадка, перитоне- альные симптомы, нарушение моторики	Жизнеуг- рожающи- е симптомы	Смерть
Запоры	Нет	Не постоянные запоры	Персисти- рующие симптомы, требующие постоянно приема слабитель- ных	Запоры, требую- щие мануаль- ной эвакуации	Жизнеуг- рожающи- е симптомы	Смерть
<b>Печеночная токсичность</b>						
Билирубин	N	$> N — 1.5xN$	$> 1.5 — 3.0xN$	$> 3.0 — 10.0 xN$	$> 10.0 x N$	Смерть
АСТ	N	$> N — 2.5xN$	$> 2.5 — 5.0xN$	$> 5.0 — 20.0xN$	$> 20.0 x N$	Смерть
<b>Почечная токсичность</b>						
Креатинин	N	$> N — 1.5xN$	$> 1.5 — 3.0xN$	$> 3.0 — 6.0xN$	$> 6.0$	Смерть

Протеинурия (г/24 ч)	N	< 1	1 -3.5	> 3.5	Нефротический синдром	Смерть
Гематурия/ гемоглобинурия	N	Да				Смерть
Клиренс по креатинину (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	≥ 90	60-89	40-59	20-39	≤19	Смерть
Тубулярная токсичность						Смерть
<b>Кардиотоксичность</b>						
Аритмии	Норма	Легкая дисфункция (асимптоматическая)	Средней тяжести (не требует терапии)	Тяжелая (требует терапии)	Жизнеугрожающая, инвалидизация	Смерть
Сердечная функция	Норма	Асимптоматическая, в покое EF <50-60%, SF <24-30%	Асимптоматическая, EF <40-50%, SF 15-24%	Симптоматическая, ответ на терапию, EF <20-40%, SF <15%	Тяжелая рефрактерная застойная сердечная недостаточность или потребность в интубации	Смерть
<b>Неврологическая токсичность</b>						
Нейротоксичность центральная	Нет	Транзиторное нарушение сознания	Не влияет на обычную дневную активность	Влияет на обычную дневную активность	Жизнеугрожающие симптомы, инвалидизации (кома)	Смерть

Нейротоксичность периферическая	Нет	Парестезии, легкая субъективная слабость	Тяжелые парестезии, легкая слабость, не влияет на обычную дневную активность	Невыносимая тяжелая слабость, влияет на обычную дневную активность	Жизнеугрожающие симптомы, инвалидизации (паралич)	Смерть
Ототоксичность	Нет	Изменение порога или потеря 15-25 дБ при 2 последовательных тестах	Изменение порога или потеря >25-90 дБ при 2 последовательных тестах	Потеря слуха, требующая терапевтического вмешательства, в том числе слуховых аппаратов (например, двухстороннее нарушение слуха с речевыми частотами $\geq 20$ дБ; $\geq 30$ дБ одностороннее снижение слуха; необходимость дополнительных речевых занятий)	Аудиологические показания для кохлеарного импланта, речевые занятия	

#### 2.2.4. Статистическая обработка результатов

В ходе анализа результатов использовались статистические методы, а именно использование стандартной программы «Microsoft Office Excel 2007» и статистического пакета IBM SPSS 26.

Ключевым аспектом анализа выживаемости (survival analysis) является анализ функции выживаемости  $s(t)$ , показывающая вероятность того, что время наступления критического события (например, смерти) будет больше  $t$ . Иными словами, функция выживаемости показывает вероятность того, что пациент не умрет к определенному времени. Аналогом построения таблиц дожития является метод Каплана-Мейера, (англ. Kaplan-Meier estimator), оценивающий функцию выживаемости. Метод Каплана-Мейера является непараметрическим методом, используемым для оценки вероятности выживания до заданных моментов времени. Преимущество метода Каплана-Мейера (по сравнению с методом таблиц жизни) состоит в том, что оценки не зависят от промежутков времени наблюдения на интервалы, т.е. от группировки.

**Критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ )** — это статистический метод, который используется для определения того, есть ли статистически значимая связь между двумя категориальными переменными. Он широко применяется в анализе таблиц сопряженности, которые показывают распределение частот по категориям для каждой из переменных.

Основная функция критерия хи-квадрат заключается в сравнении фактического распределения частот в таблице сопряженности с ожидаемым распределением, которое предполагается, если переменные независимы друг от друга.

Вот основные шаги применения критерия хи-квадрат:

1. Построение таблицы сопряженности (для двух категориальных переменных строится таблица, в которой строки представляют значения одной переменной, а столбцы — значения другой переменной, в ячейках таблицы

указываются частоты наблюдений для соответствующих комбинаций значений переменных);

2. Вычисление ожидаемых частот (при условии независимости переменных вычисляются ожидаемые частоты для каждой ячейки таблицы, они рассчитываются по формуле, используя общие частоты для каждой категории переменных);

3. Вычисление статистики хи-квадрат (для каждой ячейки таблицы вычисляется величина, называемая отклонением, которая показывает, насколько наблюдаемая частота отличается от ожидаемой, все отклонения суммируются, чтобы получить общую статистику хи-квадрат);

4. Определение степеней свободы (степени свободы в критерии хи-квадрат определяются как произведение числа строк минус один и числа столбцов минус один);

5. Нахождение р-значения (полученное значение статистики хи-квадрат сравнивается с соответствующим распределением хи-квадрат с учетом степеней свободы, если р-значение меньше уровня значимости, то мы отвергаем нулевую гипотезу о независимости переменных).

Критерий хи-квадрат является мощным инструментом для выявления ассоциаций между категориальными переменными в данных. Он широко используется в медицинских исследованиях, где важно выявление связей между категориями.

**Критерий Манна-Уитни** — это непараметрический метод статистического анализа, который используется для сравнения двух независимых выборок. Он позволяет определить, являются ли две выборки из одной и той же генеральной совокупности или они происходят из разных генеральных совокупностей. Критерий Манна-Уитни основан на рангах данных. Для каждой выборки данные ранжируются от наименьшего до наибольшего значения. Затем определяется сумма рангов для каждой выборки. Если сумма рангов для одной выборки больше, чем для другой, то можно сделать вывод, что первая выборка имеет более высокие значения, чем вторая.

Критерий Манна-Уитни является мощным инструментом для сравнения двух выборок, особенно когда данные не соответствуют нормальному распределению или когда выборки имеют разную дисперсию. Он также может быть использован для сравнения нескольких выборок одновременно.

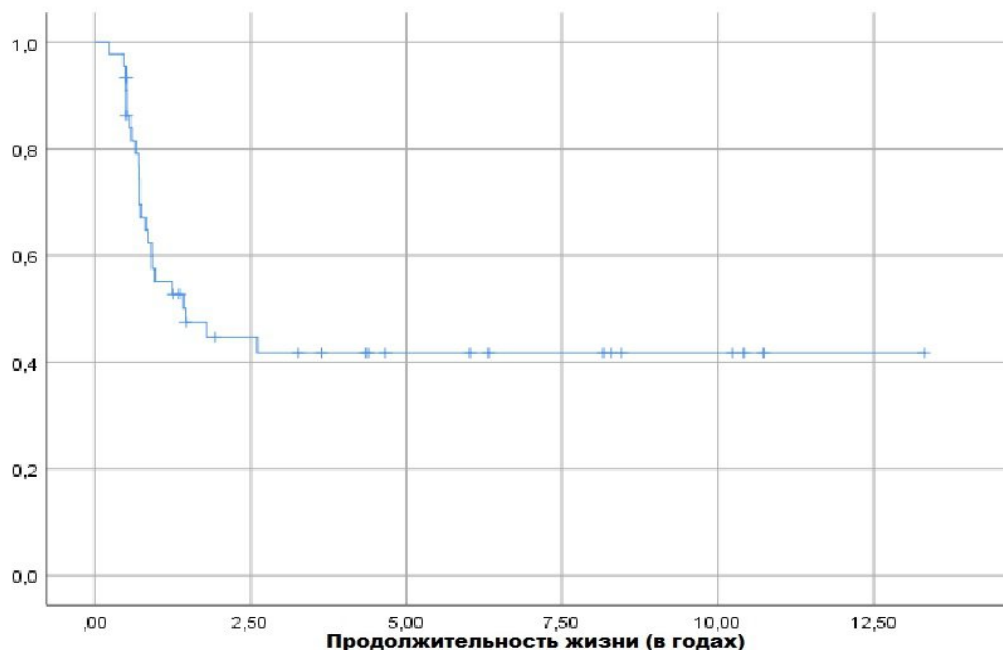
## **ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РАБДОМИОСАРКОМОЙ ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ С ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ И/ИЛИ ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ**

### **3.1. Результаты лечения детей (контрольная группа) с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением**

Из 40 детей в контрольной группе, 16 (40%) живы, период наблюдения от 3 до 14 лет. Выбывших из исследования нет. Умерли от прогрессии заболевания — 23 (58%) пациента, из них на фоне проведения лечения — 11 (48%), в ранние сроки после окончания лечения (до 3 месяцев) — 6 (26%), в период пятилетнего наблюдения – 6 (26%). Один пациент (2%) умер от окклюзионной гидроцефалии.

Согласно данным, представленным на рисунке 12, негативные события у большинства пациентов происходили в первые 2,5 года после окончания лечения. Увеличение периода наблюдения не повлияло на общую выживаемость.

Общая 5-летняя выживаемость составила 42%.



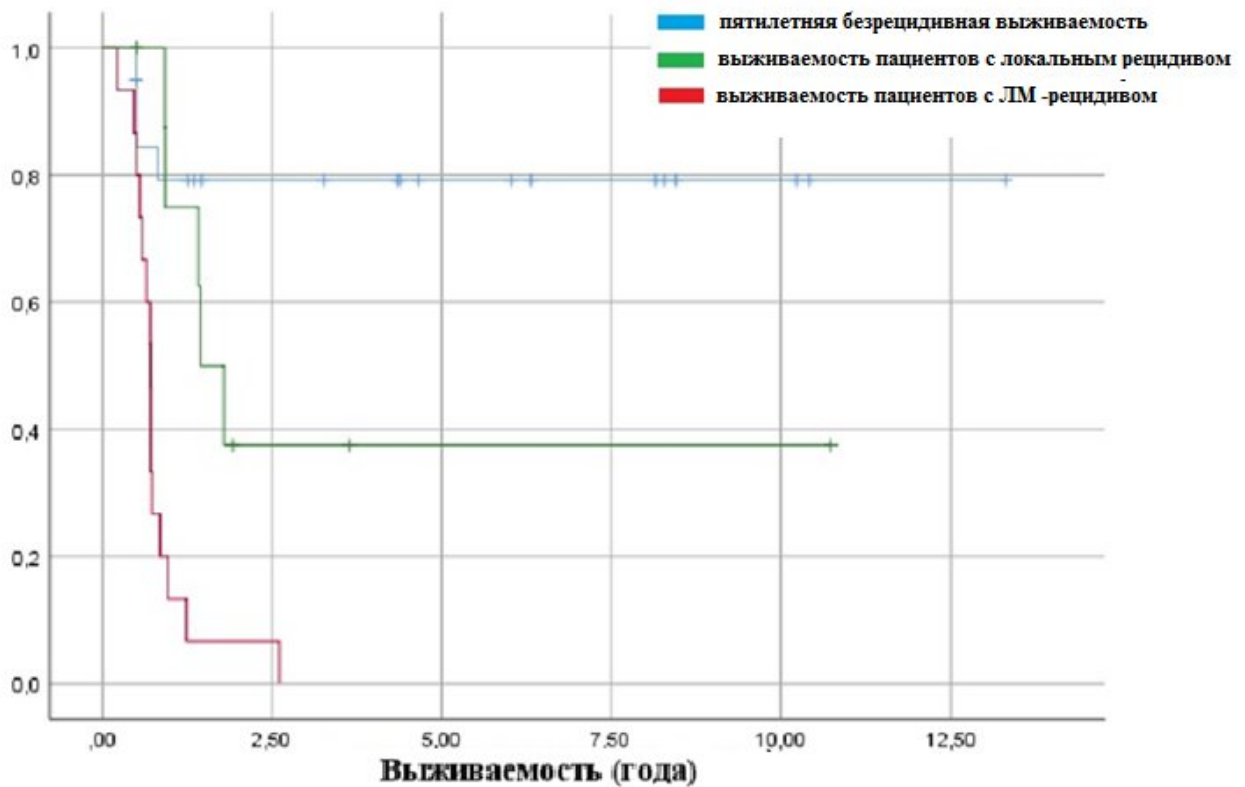
**Рисунок 12** – Показатели пятилетней общей выживаемости контрольной группы

Первично-рефрактерное течение заболевания наблюдалось у 15 из 40 пациентов (38%). Лептоменингеальное метастазирование было выявлено у 13 из этих 15 пациентов (32%).

Из 40 пациентов, у 11 (28%) наблюдалось рецидивирующее течение заболевания. У 3 из этих 11 пациентов (8%) развилось раннее лептоменингеальное метастазирование в течение 3 месяцев после завершения лечения. Среди остальных пациентов с рецидивами, у 7 (18%) был отмечен однократный рецидив, у 2 (5%) - двукратный, и у 1 (2.5%) - трехкратный. У 6 пациентов рецидив не поддавался стандартной терапии (рефрактерное течение).

Несмотря на противорецидивное лечение локальных рецидивов, 2 (28,6%) пациента живы. У одного пациента (14,3%) в течение двух лет возник повторный рецидив, закончившийся летальным исходом из-за прогрессирования болезни. Развитие лептоменингеальных метастазов неизменно приводило к смерти от прогрессии опухолевого процесса.

Как видно из графика, представленного на рисунке 13, функция выживаемости для пациентов без развития рецидива или прогрессирования заболевания выше. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в данной группе пациентов достигла 79%. Анализ графика выживаемости показывает, что прогноз для пациентов с локальным рецидивом более благоприятный, чем для пациентов с лептоменингеальным метастазированием.



**Рисунок 13** - Показатели 5-летней общей выживаемости контрольной группы в зависимости от статуса жизни

Для подтверждения данной гипотезы мы воспользовались рядом статистических критериев, представлены в таблице 8:

1. Log Rank — критерий — это непараметрический статистический тест, предназначенный для проверки гипотезы об отсутствии различий между распределениями дожития в двух или более группах, основанный на присвоении равных весов всем моментам времени;



Продолжение таблицы 9

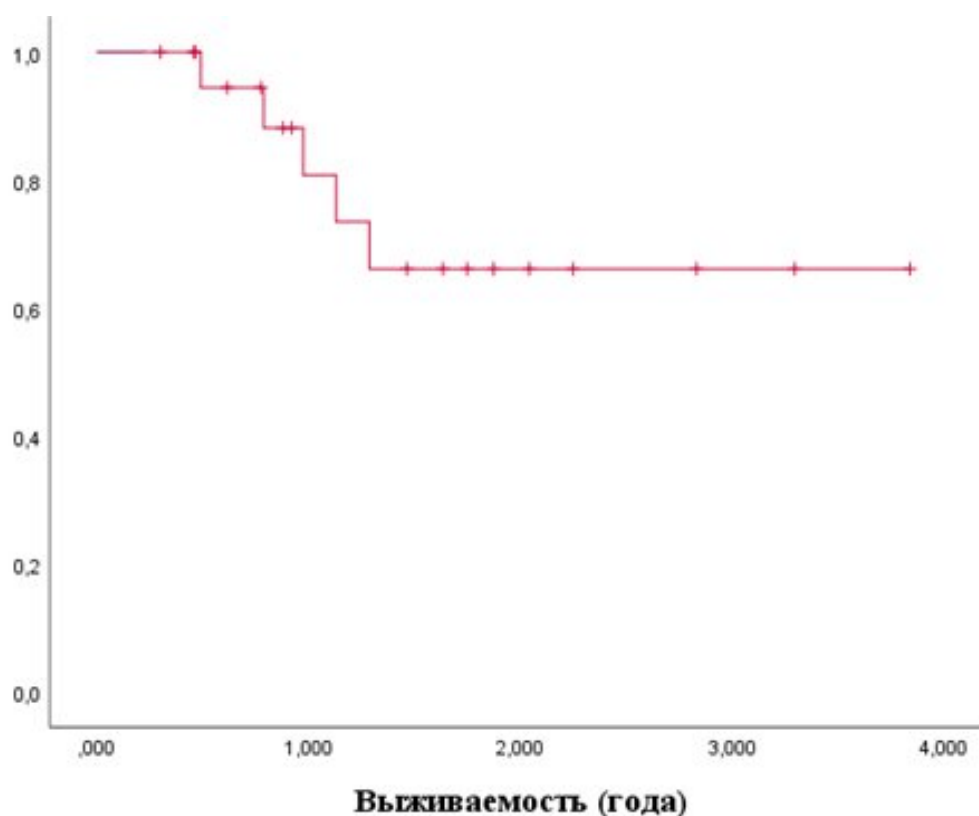
Log Rank (Mantel-Cox)	Без рецидива			21,192	0,000	2,424	0,120
	Развитие ЛМ	21,192	0,000			10,697	0,001
	Развитие рецидива	2,424	0,120	10,697	0,001		
Breslow (Generalized Wilcoxon)	Без рецидива			14,594	0,000	0,970	0,325
	Развитие ЛМ	14,594	0,000			10,452	0,001
	Развитие рецидива	0,970	0,325	10,452	0,001		
Tarone-Ware	Без рецидива			17,659	0,000	1,614	0,204
	Развитие ЛМ	17,659	0,000			10,966	0,001
	Развитие рецидива	1,614	0,204	10,966	0,001		

Результаты попарного анализа выживаемости не выявили статистически значимых различий между пациентами с локальным рецидивом и пациентами, не имевшими каких-либо событий ( $p > 0,05$ ). В то же время, наблюдаются статистически значимые различия в выживаемости между пациентами с локальным рецидивом и пациентами с лептоменингеальным рецидивом ( $p < 0,05$ ), а также между пациентами без событий и пациентами с лептоменингеальным метастазированием ( $p < 0,05$ ).

### **3.2. Результаты лечения детей (основная группа) с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием**

Из общего количества включенных основной группы ( $n=21$ ) живы — 13 (62%), период наблюдения от 1 месяца до 3 лет. Выбыл из исследования (отказ от лечения, дальнейшее наблюдение по месту жительства) – 1 (5%). Четыре

пациента (19%) скончались из-за прогрессирования опухоли. Три из этих случаев (9%) произошли во время лечения, а один (5%) - в течение года после начала наблюдения. В 3 (14%) случаях пациенты погибли от причин, не связанных с опухолевым процессом. Общая 3-летняя выживаемость составила 65% (Рисунок 14).



**Рисунок 14** – Показатели трехлетней общей выживаемости пациентов основной группы

Основной группе пациентов проводили лечение по протоколу CWS 2014, который был дополнен интратекальной химиотерапией (ИТХТ).

В подгруппе пациентов, получавших профилактическую интратекальную химиотерапию, прогрессирование заболевания не привело ни к одному летальному исходу за время наблюдения. Летальный исход у одного пациента был зафиксирован через 9 месяцев после окончания терапии, однако причиной смерти стали факторы, не имеющие отношения к основному заболеванию (по

результатам контрольного обследования сохранялся полный ответ). Общая безрецидивная 3-летняя выживаемость в данной подгруппе 82%.

В процессе лечения у одного пациента (12%) данной подгруппы зафиксировано развитие постпункционного синдрома в виде головной боли, купирующийся приемом ненаркотических анальгетиков.

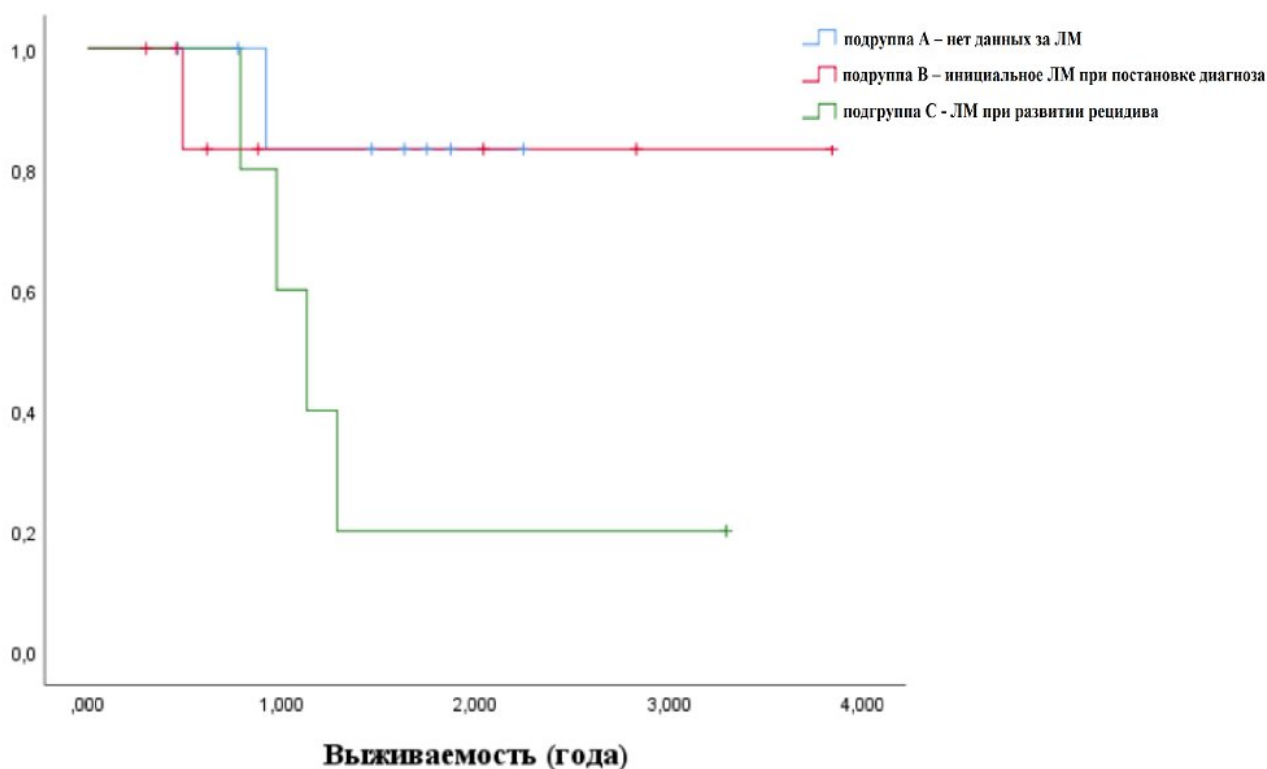
Летальные исходы в подгруппе с инициальным лептоменингеальным метастазированием зарегистрированы в двух случаях, все относились к развитию молниеносного грамотрицательного сепсиса, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*. Общая безрецидивная 3-летняя выживаемость составила 82%. У одного пациента (12%) данной подгруппы в первые сутки после люмбальной пункции зафиксировано развитие головной боли, купирующийся приемом ненаркотических анальгетиков.

В подгруппе с развитием рецидива рефрактерное течение рецидива диагностировано у четырех пациентов. После проведения противорецидивного лечения у одного пациента развился повторный лептоменингеальный рецидив через 4 месяца от окончания противорецидивной терапии, пациент умер от прогрессирования заболевания. У одного пациента зафиксировано повторное прогрессирование заболевания в виде появления метастатического очага в гипофизе (полный ответ по оболочкам головного мозга) на фоне 4 курса противорецидивной линии, смерть наступила через 9 месяцев от повторного прогрессирования, у второго пациента отмечалось прогрессирующее усиление контрастирования оболочек полушарий головного мозга, что свидетельствовало об отрицательной динамике.

При проведении контрольной сцинтиграфии оболочек головного мозга с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом у 5(23%) пациентов отмечалось восстановление ГЭБ.

Повторное прогрессирование заболевания в виде продолженного роста интракраниального компонента опухоли (полный ответ по оболочкам головного мозга) зафиксировано на фоне 4 курса противорецидивной линии, смерть наступила через 2 месяца от повторного прогрессирования.

График, представленный на рисунке 15, свидетельствует о положительном влиянии профилактической интратекальной терапии на выживаемость пациентов. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе которым проведена профилактическая интратекальная химиотерапии составила 82%. Кроме того, анализ данных показывает, что терапевтическая интратекальная химиотерапия, применяемая в первой линии лечения лептоменингеальных метастазов, ассоциирована с более высокой выживаемостью по сравнению с аналогичной терапией, используемой в качестве противорецидивного лечения ЛМ. Общая 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 82% и 20%, соответственно.



**Рисунок 15** - Показатели 3-летней безрецидивной и пострецидивной выживаемости пациентов основной группы в зависимости от ЦНС – статуса

Результаты применения трех критериев (Таблица 10) показывают статистически значимые различия выживаемости в подгруппах основной группы

в зависимости от ЦНС — статуса, так как значение  $p$  для всех трех критериев  $<0,05$ .

**Таблица 10** - Проверка на наличие статистически значимых различий в выживаемости между подгруппами в основной группе пациентов

	Хи-квадрат	Степени свободы	Значимость
Log Rank (Mantel-Cox)	7,076	2	0,029
Breslow (Generalized Wilcoxon)	5,263	2	0,072
Tarone-Ware	6,182	2	0,045

Следующим этапом применим попарные сравнения выживаемости, чтобы сравнить группы между собой (Таблица 11).

**Таблица 11** - Сравнение выживаемости для различных подгрупп основной группы

	Основная группа	Подгруппа А		Подгруппа В		Подгруппа С	
		Хи-квадрат	Значимость	Хи-квадрат	Значимость	Хи-квадрат	Значимость
Log Rank (Mantel-Cox)	Подгруппа А			1,167	0,280	6,381	0,012
	Подгруппа В	1,167	0,280			1,875	0,171
	Подгруппа С	6,381	0,012	1,875	0,171		
Breslow	Подгруппа А			1,167	0,280	5,880	0,015
	Подгруппа В	1,167	0,280			0,831	0,362
	Подгруппа С	5,880	0,015	0,831	0,362		
Tarone-Ware	Подгруппа А			1,167	0,280	6,166	0,013

*Продолжение таблицы 11*

	Подгруппа В	1,167	0,280			1,328	0,249
	Подгруппа С	6,166	0,013	1,328	0,249		

В подгруппе пациентов, в которой проводилась профилактическая интратекальная химиотерапия не зарегистрировано ни одного случая развития рецидива заболевания. Анализ попарных сравнений показал, что в данной подгруппе выживаемость пациентов, выше, чем в подгруппе с развитием лептоменингеального рецидива и не отличается от подгруппы пациентов с инициальным лептоменингеальным метастазированием.

### **3.2.1. Токсичность и модификация дозы**

Оценка токсичности проводимого лечения основывалась на неврологическом осмотре, исследованиях спинномозговой жидкости, оценки общего и биохимического анализов крови еженедельно.

Наиболее частым гематологическим побочным эффектом химиолучевой и интратекальной терапии была миелосупрессия, включающая нейтропению, лейкопению, тромбоцитопению и анемию, согласно критериям токсичности (СТСАЕ).

Анемия 2–3 степени на фоне проводимого лечения наблюдалось у 18 (85%) пациентов, тромбоцитопения 2–3 степени — 16 (76%), потребовавших проведения заместительных трансфузий эритроцитной взвеси, тромбоконцентрата. Нарушений в системе коагуляции в данной когорте пациентов не наблюдалось.

Гастроинтестинальная токсичность 1 степени отмечена у девяти пациентов (43%), купируемая проведением антиэметической и гепатопротекторной терапиями. На фоне профилактической регулярной обработки слизистой оболочки ротовой полости растворами антисептиков у 15 (71%) пациентов во

время подведения лучевой терапии возникли явления мукозита 2–3 степени, разрешившиеся после проведенной симптоматической и противомикробной терапий, согласно чувствительности микроорганизмов микробиологического исследования.

Возникающие при интратекальной химиотерапии специфические побочные реакции также оценивались в соответствии с общими критериями терминологии для нежелательных явлений (СТСАЕ, версия 3.0).

В таблице 12 представлены степени тяжести неврологической токсичности у пациентов основной группы. Как видно из представленных данных, выраженных неврологических расстройств у пациентов в основной группе не было; неврологическая токсичность 1 степени (головная боль) зарегистрировано у 2 (9%) пациентов, и связано с развитием постпункционного синдрома.

**Таблица 12** - Результаты неврологической токсичности (по критериям СТСАЕ, версия 3.0) в основной группе

Вид токсичности	Степень токсичности				
	Без реакции	1	2	3	4
Головокружение	21	-	-	-	-
Головная боль	19	2	-	-	-
Настроение	21	-	-	-	-
Мозжечковая	21	-	-	-	-
Задержка мочи, запор	21	-	-	-	-
Корковая	21	-	-	-	-
Экстрапирамидная симптоматика	21	-	-	-	-
Изменение слуха	21	-	-	-	-
Бессоница	21	-	-	-	-

*Продолжение таблицы 12*

Нарушение моторики	21	-	-	-	-
Невралгическая боль	21	-	-	-	-
Нарушение зрения	21	-	-	-	-
Всего	19	2	-	-	-

Следует отметить, что показатели гемограммы восстанавливались к 21-24 дню от начала курса химиотерапии у всех пациентов, что не привело к нарушению тайминга и профиль токсичности проводимой терапии позволил сохранить запланированную дозу.

В целом, побочные эффекты, возникшие в результате системной химиолучевой терапии, соответствовали ожидаемым и успешно купировались с помощью этиотропного и симптоматического лечения.

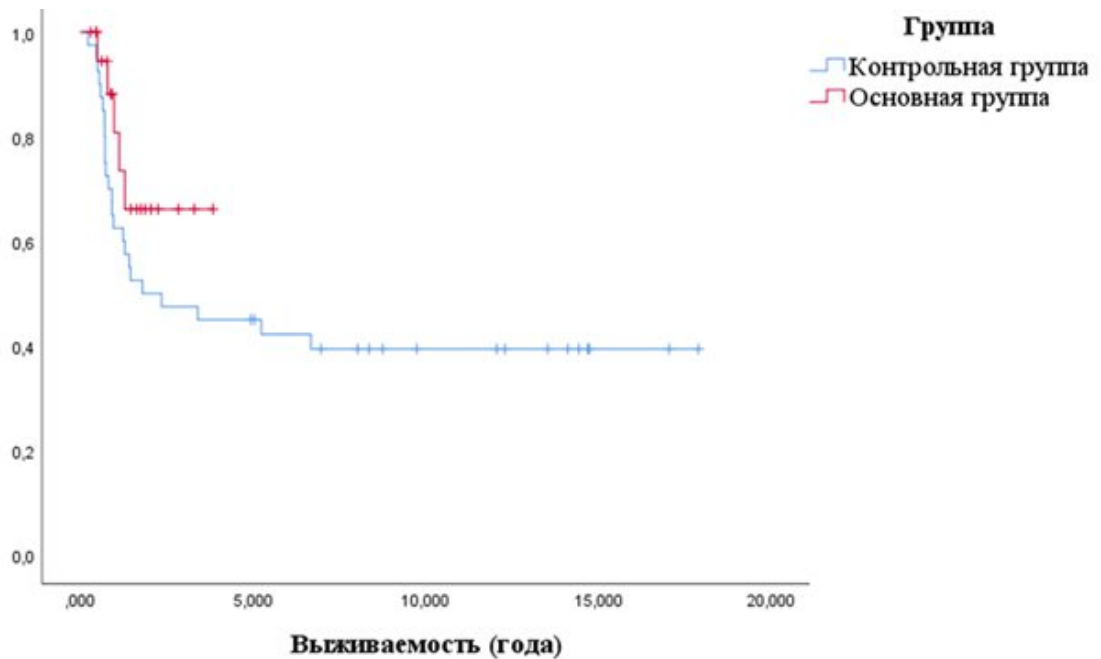
### **3.3. Сравнение результатов лечения пациентов в контрольной и основной группах**

При сопоставлении лечения контрольной и основной группы по средней продолжительности жизни отмечается преимущество схемы лечения включающей интратекальную химиотерапию: 12,6 месяцев и 34,3 месяцев соответственно (Таблица 13).

**Таблица 13** - Средние значения продолжительности жизни пациентов контрольной и основной группы пациентов на временном промежутке до 3 лет

Группа	Оценка	Ст. ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Контрольная группа	1,052	0,153	0,753	1,351
Основная группа	2,866	0,359	2,163	3,569
Все	1,686	0,213	1,268	2,105

Общая выживаемость контрольной группы стабилизируется после 6 лет, в то время как основной после 2-3 лет. Данные представлены графике (Рисунок 16). Таким образом, выживаемость пациентов основной группы выше, чем контрольной.



**Рисунок 16** – Показатели общей выживаемости пациентов в двух группах наблюдения

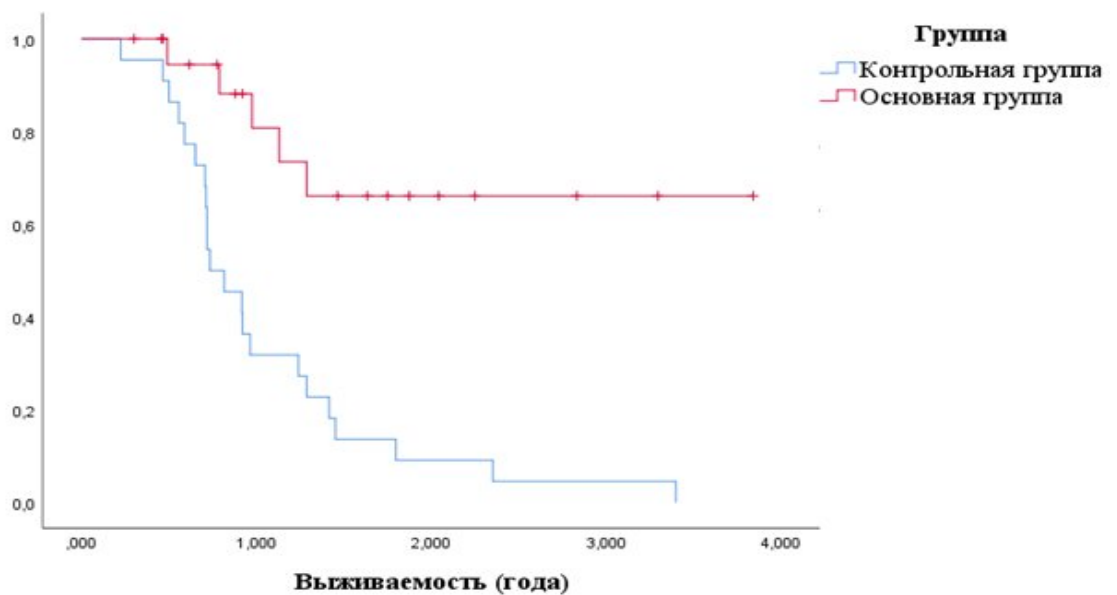
Значения  $p$  для различных тестов (Log Rank, Breslow, Tarone-Ware) находятся в диапазоне от 0,165 до 0,199, что указывает на отсутствие статистически значимых различий между группами. Таким образом, интратекальная химиотерапия оказывает положительное влияние на выживаемость основной группы.

Для подтверждения более высокого уровня выживаемости для пациентов основной группы воспользуемся рядом статистических критериев (Log Rank – критерий, критерий Breslow, критерий Tarone-Ware). Полученные результаты, представлены в таблице 14.

**Таблица 14** - Проверка на наличие статистически значимых различий в выживаемости между контрольной и основной группой

Полные сравнения			
	Хи-квадрат	Степени свободы	Значимость
Log Rank (Mantel-Cox)	1,652	1	0,199
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,932	1	0,165
Tarone-Ware	1,805	1	0,179

Стоит обратить внимание, что основная группа находится по времени, меньше под наблюдением, чем контрольная. Максимальный срок наблюдения составляет 3 года. Результаты сравнения групп на временном промежутке до 3 лет представлены на рисунке 17.



**Рисунок 17** – 3-летняя безрецидивная выживаемость пациентов в двух группах наблюдения

Значения  $p$ , равные нулю (Таблица 15), указывают на высокую степень уверенности в том, что между контрольной и основной группами существует статистически значимая разница в выживаемости. Тесты Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показали значимые различия при уровне значимости 0,05, что

позволяет сделать вывод о наличии положительного влияния интратекальной химиотерапии на выживаемость пациентов основной группы.

**Таблица 15** – Проверка на наличие статистически значимых различий в выживаемости между контрольной и основной группой на временном промежутке до 3 лет

	Хи-квадрат	Степени свободы	Значимость
Log Rank (Mantel-Cox)	15,614	1	0,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	11,866	1	0,001
Tarone-Ware	13,646	1	0,000

Не было выявлено различий в выраженности побочных эффектов между основной и контрольной группами. Сопроводительная терапия позволила успешно справиться со всеми ожидаемыми побочными реакциями, и ни одному пациенту не потребовалось снижение дозы химиопрепаратов.

В основной группе пациентов, получавших интратекальную химиотерапию, не было зарегистрировано случаев побочных реакций, представляющих угрозу для жизни, а также признаков нейротоксичности.

Ключевым моментом исследования было сравнение результатов лечения в контрольной и основной группах, которое выявило, что выживаемость в основной группе, статистически значимо выше, чем в контрольной. На полном массиве данных, статистически значимых различий между группами не выявлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди злокачественных новообразований детского возраста саркомы мягких тканей занимают ведущее место. Рабдомиосаркома — наиболее распространённая саркома мягких тканей у детей и подростков, в большинстве случаев возникающая спорадически, хотя существуют предрасполагающие генетические заболевания, такие как синдром Ли-Фраумени и синдром Беквита Видеманна. Рабдомиосаркома развивается из незрелых поперечнополосатых мышц любой анатомической области, но наиболее часто локализуется у детей в области головы и шеи [124]. Современное лечение рабдомиосаркомы у детей представляет собой многокомпонентную стратегию, основанную на протоколах химиотерапии, которые постоянно совершенствуются за счет внедрения новых лекарственных препаратов, усовершенствования методов лучевой терапии и применения разнообразных хирургических техник, которые позволили увеличить 5-летнюю общую выживаемость данной когорты пациентов с 25% до 1970 года до 70- 80% в настоящее время [125].

Однако такие факторы риска, как параменингеальное расположение опухоли, наличие интракраниального компонента и отдаленных метастазов, в том числе и лептоменингеальных, относятся к неблагоприятным прогностическим признакам. Как известно, у 8% пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением эндоневральным, гематогенным путем развиваются лептоменингеальные метастазы [36]. Дальнейшее лечение данной когорты больных носило симптоматический характер (обезболивающая терапия, противоотечная и гормональная терапии). Средняя выживаемость пациентов после прогрессирования не превышает 6 месяцев [76]. В настоящее время изучение механизмов развития лептоменингеальных метастазов рабдомиосаркомы и способ контроля над опухолевыми клетками в центральной нервной системе, что определяется существованием гематоэнцефалического барьера, нивелирующего

терапевтические эффекты системной химиотерапии, является одной из наиболее актуальных проблем в онкопедиатрии.

В условиях недостаточной эффективности существующих подходов к лечению рабдомиосаркомы параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием, наше исследование было посвящено поиску и внедрению новых стратегий, направленных на улучшение результатов лечения этих пациентов.

Предметом диссертационного исследования является ретроспективный анализ эффективности комплексного подхода к лечению рабдомиосаркомы параменингеальной локализации с интракраниальным распространением.

Наши данные совпадают с результатами исследований других авторов свидетельствующих, что рабдомиосаркома встречается у детей раннего возраста [126].

Проведенный анализ клинического течения заболевания выявил, что химиотерапевтические препараты не в полной мере проникают через гематоэнцефалический барьер, не создавая тем самым необходимую терапевтическую концентрацию, что позволяет предположить источник роста рецидивных опухолевых клеток и возможные пути их распространения.

Анализируя результаты ретроспективной части нашей работы, мы пришли к выводу, что стандартное многокомпонентное химиолучевое лечение не позволяет достичь полного контроля над заболеванием, и с целью разработки обоснованного комплексного лечения данной когорты пациентов было проведено проспективное исследование, заключающееся в оценке эффективности и безопасности применения методики интратекальной химиотерапии в различных режимах с учетом оценки ЦНС – статуса перед началом противоопухолевого лечения. Критериями возможности проведения интратекальной химиотерапии являются — отсутствие дислокации срединных структур мозга и вклинения по результатам МРТ головного мозга и застойных явлений на глазном дне.

Подобный подход оказался оправданным и при оценке эффективности проводимого лечения пациентов в профилактическом режиме, общая выживаемость достигла 82%. Не менее значимы, оказались результаты лечения пациентов с инициальным и рецидивным лептоменингеальным метастазированием, которые свидетельствовали о повышении выживаемости до 82% и 20% соответственно. То есть полученные нами данные свидетельствуют о том, что пациенты основной группы показали лучшую общую и безрецидивную выживаемость.

Анализ нашего исследования демонстрирует, что пациенты основной группы имели существенное улучшение непосредственных результатов по сравнению с пациентами контрольной группы, за счет дополнительного интратекального введения химиопрепаратов. Интратекально вводили препараты в возрастной дозировке. Пациентам с инициальным лептоменингеальным метастазированием проводили краниоспинальное облучение вместе с облучением основного очага и пораженных метастазами лимфатических узлов шеи.

В рамках исследования качества жизни пациентов, перенесших интратекальную химиотерапию, использовались данные, полученные на основании оценки статуса по индексу Карновского и шкале ECOG-ВОЗ. Проспективное исследование выявило, что побочные эффекты терапии проявлялись в виде гематологической и негематологической токсичности. Гематологическая токсичность проявлялась преимущественно в виде анемии и тромбоцитопении, которые были зафиксированы у 85% и 76% пациентов, соответственно. В отношении негематологической токсичности, наиболее распространенным явлением была гастроинтестинальная токсичность 1 степени у 43% пациентов, развитие мукозита 2–3 степени — у 71%. Следует отметить, что у пациентов основной группы не было зарегистрировано нейротоксичности.

Комплексное обследование детей с рабдомиосаркомами параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальном метастазировании проводимое до начала и в процессе лечения, должно включать

в себя не только инструментальные методы, но и обязательную оценку неврологического статуса. Это необходимо для своевременного выявления неврологических осложнений, обусловленных основным заболеванием или его терапией.

Таким образом, комбинированное применение химиолучевой терапии и интратекальной химиотерапии представляет собой оптимальную стратегию лечения детей, страдающих рабдомиосаркомой параменнгеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием, поскольку позволяет повысить показатели выживаемости.

## ВЫВОДЫ

1. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость пациентов контрольной группы составила 42% и 79%, соответственно.

2. Показаниями для назначения профилактической интратекальной химиотерапии является наличие интракраниального распространения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации по данным МРТ — головного мозга с в/в контрастированием и отсутствия опухолевых клеток в ликворе. Показаниями для проведения терапевтической интратекальной химиотерапии являются один из трех критериев — наличие опухолевых клеток при цитологическом исследовании ликвора; лептоменингеальное метастазирование по данным МРТ головного и спинного мозга с в/в контрастированием; поражение оболочек головного мозга по данным статической сцинтиграфии головного мозга.

3. Интратекальная химиотерапия, примененная у пациентов **основной** группы, продемонстрировала значительные преимущества в плане безопасности. Оценка токсичности показала отсутствие миелосупрессии и нейротоксичности, превышающей показатели контрольной группы, что подтверждает щадящий характер данного метода лечения. Побочные эффекты, зарегистрированные в основной группе в процессе лечения, хорошо поддавались контролю с помощью адекватной сопроводительной терапии и не требовали снижения дозы лекарственных средств.

4. Разработанная методика интратекальной химиотерапии в комплексном лечении детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением позволяет увеличить 3-летнюю общую выживаемость на 23% (с 42% до 65% соответственно,  $p < 0,05$ ) и повысить показатель 3-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с контрольной группой (79% против 82%,  $p < 0,05$ ).

5. Включение интратекальной химиотерапии в протокол комплексной терапии детей, страдающих рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с

интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием, не приводит к снижению качества жизни пациентов, как в период проведения лечения, так и в отдаленном периоде после его окончания.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении больных детей с рабдомиосаркомой параменнгеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием следует использовать интратекальную химиотерапию с учетом соответствия этой методики, существующим онкологическим принципам, её эффективности и относительной безопасности.

2. Для полноценной диагностики и планирования лечения пациентов с первичной опухолью необходимо проведение следующих исследований: для исключения поражения головного мозга - МРТ головного мозга с контрастным усилением и сцинтиграфия оболочек головного мозга с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом; для выявления метастазов в спинном мозге, регионарных лимфоузлах и отдаленных зон метастазирования - МРТ спинного мозга с контрастным усилением и ПЭТ/КТ.

3. Критериями возможности проведения интратекальной химиотерапии являются — отсутствие значительной дислокации срединных структур и отека головного мозга, а также выраженных застойных явлений на глазном дне по результатам предварительного обследования.

3. Основным показанием для проведения профилактической интратекальной химиотерапии является наличие интракраниального распространения опухолевого процесса и отсутствие опухолевых клеток в ликворе.

4. Терапевтическая интратекальная химиотерапия назначается, если у пациента обнаружены лептоменингеальные метастазы, подтвержденные следующими методами: МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением выявила метастатическое поражение оболочек; сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетатом показала поражение оболочек головного мозга; цитологический анализ спинномозговой жидкости (ликвора) выявил наличие опухолевых клеток.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- 18F-ФДГ — 18F-фтордезоксиглюкоза
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- Альв. РМС — альвеолярная рабдомиосаркома
- АСТ — аспаратаминотрансфераза
- ВОЗ — Всемирная Организация здравоохранения
- ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
- Гр — Грей
- ДОРМС- 06 — протокол лечения пациентов с рабдомиосаркомой среднего риска
- ИТХТ — интратекальная химиотерапия
- КСО — краниоспинальное облучение
- КТ — компьютерная томография
- ЛМ — лептоменингеальное метастазирование
- ЛТ — лучевая терапия
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- ПИТХТ — профилактическая интратекальная химиотерапия
- ПХТ — полихимиотерапии
- ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с контрастированием
- РМС — рабдомиосаркома
- РФП — радиофармпрепарат
- СОД — суммарная очаговая доза
- СМ- 2015 — протокол лечения пациентов с саркомами мягких тканей
- Ст св — степени свободы
- ТИТХТ — терапевтическая интратекальная химиотерапия
- ТМО — твердая мозговая оболочка
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ЦНС — центральная нервная система

Эмбр. РМС — эмбриональная рабдомиосаркома

ЭКГ — электрокардиография

ЭХО-КГ — эхокардиография

АССТTIVE — Chemotherapy regimen: ADR., CYC, CARBO, TOTO, TROPH, IR, VCR, ETO

ADR — Adriamycin (Доксорубицин)

AMD — Actinomycin-D (Дактиномицин)

CARBO — Carboplatine (Карбоплатин)

CEVAIE — Chemotherapy regimen: CARBO, EPI, VCR, AMD, IFO, ETO

COG — Children's Oncology Group

CTCAE — Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0

CWS — Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe

CYC — Cyclophosphamide (Циклофосфамид)

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group

EPI — Epirubicin (Эпирубицин)

EpSSG — European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group

ETO — Etoposide (Этопозид)

I<sup>2</sup>VA — Chemotherapy regimen: IFO, VCR, AMD

I<sup>3</sup>VA — Chemotherapy regimen: IFO, VCR, AMD

I<sup>2</sup>VAd — Chemotherapy regimen: IFO, VCR, ADR

I<sup>3</sup>VAd — Chemotherapy regimen: IFO, VCR, ADR

I<sup>3</sup>VE — Chemotherapy regimen: IFO, VCR, ETO

IE — Chemotherapy regimen: IFO, ETO

IFO — Ifosfamide (Ифосфамид)

IgG — иммуноглобулин G

IR — Irinotecan (Иринотекан)

IRS — Intergroup Rhabdomyosarcoma Study

Cl- — хлор

K<sup>+</sup> — калий

Mg<sup>++</sup> — магний

Na<sup>+</sup> — натрий

RECIST — Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RMS 2005 — протокол лечения RMS 2005, в рамках Европейской группы по изучению саркомы мягких тканей у детей (EpSSG).

SIOP — International Society of Paediatric Oncology

SWOG — Southwest Oncology Group

TEM — Temodal (Темодал)

TNM (Tumor, Nodus и Metastasis) — международная классификация стадий злокачественных новообразований

ТОРО — Topotecan (Топотекан)

TРОPH— Trophosfamide (Трофосфамид)

VIR — Chemotherapy regimen: VCR, IR

VIRTem — Chemotherapy regimen: VCR, IR, TEM

VAC — Chemotherapy regimen: CYC, AMD, VCR

VCR — Vincristine (Винкристин)

VDC — Chemotherapy regimen: CYC, ADR, VCR

VTC — Chemotherapy regimen: CYC, ТОРО, VCR

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children / J. Radzikowska, W. Kukwa, A. Kukwa [et al.] // *Contemp Oncol (Pozn)*. – 2015. – № 19. – P. 98–107.
2. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2, 600 patients / I. Sultan, I. Qaddoumi, S. Yaser [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2009. – № 27. – P. 3391–3397. – doi: 10.1200/JCO.2008.19.7483.
3. Rare cancers in children - The EXPeRT Initiative: a report from the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors / G. Bisogno, A. Ferrari, E. Bien [et al.] // *Klin Padiatr*. – 2012 Oct. – Vol. 224. – № 6. – P. 416–20. – doi: 10.1055/s-0032-1327608.
4. Central nervous system involvement in children with sarcoma / S. Postovsky, S. Ash, I. N. Ramu [et al.] // *Oncology*. – 2003. – Vol. 65. – № 2. – P. 118–124. – Doi: 10.1159/000072336.
5. Carroll, W. *Cancer in Children and Adolescents* / W. Carroll, J. Finlay. – USA. - Jones & Bartlett Publishers, 2009. – 626 p.
6. Меркулов О.А. Аналитическое обоснование использования эндоназальных хирургических доступов к основанию черепа в педиатрической практике // *Детская оториноларингология*. — 2012. — № 2 — С. 42–44.
7. Локальная химиотерапия цисплатином в лечении супратенториальных глиальных опухолей / Е. А. Короткевич, А. Ф. Смеянович, Ю. Г. Шанько [и др.] // *III съезд нейрохирургов России*. – СПб, 2002. – С. 116.
8. Сидоренко, Ю. С. Метастазы опухолей в центральную нервную систему по данным протоколов вскрытий / Ю. С. Сидоренко // *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки, приложение*. – 2006. – № 3. – С. 60–63.
9. Intrathecal Chemotherapy with Antineoplastic Agents in Children / A. Ruggiero, V. Conter, M. Milani [et al.] // *Pediatr. Drugs*. – 2001. – № 3. – P. 237–246.

10. Douglas, J. G. Delayed radiotherapy following dose intensive chemotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma (PM-RMS) of childhood / J. G. Douglas, C. A. Arndt, D. S. Hawkins // *Eur J Cancer*. – 2007. – Vol. 43. – № 6. – P. 1045–1050.
11. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 276 с. – ISBN 978-5-85502-298-8
12. Radiation-induced mandibular adult spindle cell rhabdomyosarcoma / V. Goosens, I. Van den Berghe, C. De Clercq [et al.] // *Int J Oral Maxillofac Surg*. – 2008. – № 37. – P. 395–7.
13. Ray. A. Current state-of-the-art systemic therapy for pediatric soft tissue sarcomas / A. Ray, W.W. Huh // *Curr Oncol Rep*. – 2012. – № 14. – P. 311–9. Doi: 10.1007/s11912-012-0243-y.
14. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975–2005 / S. Ognjanovic, A.M. Linabery, B. Charbonneau [et al.] // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115. – № 18. – P. 4218–26.
15. Pediatric Bone and Soft Tissue Sarcomas / A. Pappo.; ed. Heidelberg: Springer. – № 1. – 2006. – 240 p.
16. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II / H. M. Maurer, E. A. Gehan, M. Beltangady [et al.] // *Cancer*. – 1993. – Vol. 71. – № 5. – P. 1904–22.
17. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study / W. Crist, E.A. Gehan, A.H. Ragab [et al.] // *J Clin Oncol*. – 1995. – Vol. 13. – № 3. – P. 610–30.
18. Поляков, В. Г. Злокачественные опухоли ЛОР-органов у детей: специальность 14.00.14 «Онкология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Поляков Владимир Георгиевич; Академия медицинских наук. Онкологический научный центр. – Москва, 1980. – 175 с. – Текст: непосредственный.

19. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children / J. Radzikowska, W. Kukwa, A. Kukwa [et al.] // *Contemp Oncol (Pozn)*. – 2015. – № 19. – P. 98–107.
20. Поляков, В.Г. Клинические аспекты диагностики и лечения детей с саркомами мягких тканей головы и шеи: специальность 14.00.14 «Онкология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Поляков Владимир Георгиевич; Академия медицинских наук. Онкологический научный центр. – Москва, 1992. – 242 с. – Текст: непосредственный.
21. Miller, R. W. Childhood cancer / R. W. Miller, J. L. Young, B. Novakovic // *Cancer*. – 1995. – № 75. – P. 395–405.
22. Риск лептоменингеального метастазирования у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением / А. Д. Родина, В. Г. Поляков, Т. В. Горбунова [и др.] // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. – 2022. – Т. 4 - № 9. – С. 27–36.
23. Douglas, J. G. Delayed radiotherapy following dose intensive chemotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma (PM-RMS) of childhood / J. G. Douglas, C. A. Arndt, D. S. Hawkins // *Eur J Cancer*. – 2007. – Vol. 43. – № 6. – P. 1045–1050.
24. 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. / R. B. Raney, J. R. Anderson, F. G. Barr [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. – 2001. – №. 23. – P. 215–220. – Doi: 10.1097/00043426-200105000-00008.
25. Treatment approach and outcomes in infants with localized rhabdomyosarcoma: a report from the soft tissue sarcoma committee of the Children's oncology group / J.A. Bradley, M.L. Kayton, Y.Y. Chi [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2019. – Vol. 103. – № 1. – P. 19–27.
26. Local Treatment of Children Suffering from Parameningeal Rhabdomyosarcoma: A Retrospective Single-Center Study from China / .X. Peng, X.

Xiong, Y. Li [et al.] // *Cancer Control*. – 2024 Jan-Dec. – №. 31. – P. 1–8. – Doi: 10.1177/10732748241240655.

27. Delayed resection in the management of non-orbital rhabdomyosarcoma of the head and neck in childhood / J. Blatt, C. Snyderman, M.R. Wollman [et al.] // *Med Pediatr Oncol*. – 1997. – Vol. 28. – № 4. – P. 294–298. – Doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199704)28:4<294::aid-mpo9>3.0.co.

28. Эндоскопический эндоназальный подход к удалению опухолей полости носа и околоносовых пазух с распространением на основание черепа у детей / О. А. Меркулов, Т. В. Горбунова, Д.А. Булетов [и др.] // *Онкопедиатрия*. – 2017. – № 4 – С. 269–282.

29. Клиническое значение метода трансназальной эндоскопической хирургии в комплексном лечении сарком параменингеальной локализации у детей / О.А. Меркулов, Т.В. Горбунова, Д.А. Булетов [и др.] // *Онкопедиатрия*. – 2017. – Т.3 - № 4. – С. 214–225. – Doi: 10.15690/onco.v4i3.1753.

30. Aparicio, A. Neoplastic meningitis / A. Aparicio, M. C. Chamberlain // *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2002 May. – Vol. 2. – № 3. – P. 225–235.

31. Sanger, B. Uber Hirnsymptome bei Karzinomatose / B. Sanger. – *Neurol. Zbl.* 1900. – P. 280–281.

32. Алов, И. А. О движении спинномозговой жидкости через мозг по параваскулярным пространствам / И.А. Алов // *Вопросы нейрохирургии*. – 1950. – № 6. – С. 12–25.

33. Сперанский, А. Д. Вопрос о связи подбололочечных пространств мозга с лимфатической системой / А. Д. Сперанский // *Элементы построения теории медицины*. – М.: Издательство Всесоюзного института экспериментальной медицины, 1935. – С. 67–98.

34. Pette, H. Uber diffuse Karzinose der weichen Hirn- und Ruckenmarkshaute / , H. // *Pette Z. Nervenheilk.* – 1922. – Bd. 74. – P. 226–234.

35. Chamberlain, M. C. Leukemic and lymphomatous meningitis: incidence, prognosis and treatment / M. C. Chamberlain, C. Nolan, L.E. Abrey // *J. Neurooncol.* – 2005 Oct. – Vol. 5. – № 1. – P. 71–83.
36. Chowdhary, S. Leptomeningeal metastases: current concepts and management guidelines / S. Chowdhary, M. Chamberlain // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2005 Sep. – Vol. 3. – № 5. – P. 693–703.
37. Neuroblastoma metastatic to the central nervous system / K. Kramer, B. Kushner, G. Heller G. [et al.] // *Cancer.* – 2001. – Vol. 91. – № 8. – P. 1510–9.
38. Sarcoma metastatic to the brain: a series of 35 cases and considerations from 27 years of experience / M. Salvati, A. D'Elia, A. Frati A. [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology.* – 2010. – Vol. 98. – № 3. – P. 373–377.
39. Mack, F. Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors / F. Mack, B.тG. Baumert // *Cancer Treatment Reviews Volume 43.* – February 2016. – P. 83–91.
40. Chamberlain, M. C. Neoplastic meningitis / M. C. Chamberlain // *Neurologist.* – 2006 Jul. – Vol. 12. – № 4. – P.179–187.
41. DeAngelis, L. M. Leptomeningeal metastasis / L. M. DeAngelis, D. Boutros // *Cancer Invest.* – 2005. – Vol. 23. – № 2. – P. 145–154.
42. Kokkoris, C. P. Leptomeningeal carcinomatosis. How does cancer reach the pia-arachnoid? / C. R. Kokkoris // *Cancer.* – 1983. – № 51. – P. 154–60.
43. Saadeh, F. Leptomeningeal Disease and the Role of Intrathecal Therapy / F. Saadeh, A. Boire // *Central Nervous System Metastases / in R. Ramakrishna, R. S. Magge, A. A. Baaj [et al.] (eds.). – Springer Nature Switzerland AG, 2020. – P. 169–186.*
44. Gonzalez-Vitale, J. C. Meningeal carcinomatosis / J. C. Gonzalez-Vitale, R. Garcia-Bunuel // *Cancer.* – 1976. – № 37. – P. 2906–11.
45. Unusual sites of extraskeletal metastases of Ewing sarcoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / C. M. Capitini, J. Derdak, M. S. Hughes [et al.] // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* – 2009. – Vol. 31. – № 2. – P. 142–144.

46. Brain metastases in paediatric patients — characteristics of a patient series and review of the literature / J. Stefanowicz, E. Izycka-Świeszewska, E. Szurowska [et al.] // *Folia Neuropathologica*. – 2011. – Vol. 49. – № 4. – P. 271–281.
47. Magnetic Resonance Imaging in Schizophrenia. I. Volumetric Analysis of Brain and Cerebrospinal Fluid / R.E. Gur, P.D. Mozley, S.M. Resnick [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1991. – № 48. – P. 407. – Doi: 10.1001/archpsyc.1991.01810290019002.
48. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease / E. C. Johanson, A. J. Duncan, P. M. Klinge [et al.] // *Cereb. Fluid Res.* – 2008. – № 5. – P. 10. – Doi: 10.1186/1743-8454-5-10.
49. Huf, T. *Neuroanatomy, Cerebrospinal Fluid*. StatPearls / T. Huff, S. C. Dulebohn. – Treasure Island, FL, USA, 2017.
50. Ehrlich, P. *Das Sauerstoff-Bedürfniss des Organismus: Eine Farbenanalytische* / P. Ehrlich. – August Hirschwald, Berlin (die Habilitationsschrift von Paul Ehrlich), 1885. – P. 167.
51. Pardridge, W. M. The blood-brain barrier: Bottleneck in brain drug development / W. M. Pardridge // *NeuroRX*. – 2005. – № 2. – P. 3–14. – Doi: 10.1602/neurorx.2.1.3.
52. Structure and function of the blood–brain barrier / N.J. Abbott, A.A. Patabendige, D.E. Dolman [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2010. – № 37. – P. 13–25. – Doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
53. Abbott, N. J. Blood–brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery Presented at the “Brains for Brain Meeting” / N. J. Abbott. – Germany, Frankfurt, March 2012. – Doi.org/10.1007/s10545-013-9608-.
54. Molecular characterization of perivascular drainage pathways in the murine brain / M-J. Hannocks, M.E. Pizzo, J. Huppert [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. – 2018. – № 38. – P. 669–86.

55. Abbott, N.J. Blood–brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery / N.J. Abbott // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2013. – № 36. – P. 437–449. – Doi: 10.1007/s10545-013-9608-0.
56. Abbott, N. J. Overview and introduction: The blood–brain barrier in health and disease / N. J. Abbott, A. Friedman // *Epilepsia.* – 2012. – № 53. – P. 1–6. – Doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03696.x.
57. Егоров, А. И. Диффузный карциноматоз мягких мозговых оболочек / А. И. Егоров // *Журнал невропатологии и психиатрии.* – 1970. – № 5. – С. 654–659.
58. Boyle, R. Thomas M, Adams JH. Diffuse involvement of the leptomeninges by tumour: A clinical and pathological study of 63 cases / R. Boyle, J. N. Thomas, J. H. Adams // *Postgrad Med J.* – 1980. – № 56. – P. 149–58.
59. Wasserstrom, W. R. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patient / W. R. Wasserstrom, J. P. Glass, J. B. Posner // *epCancer.* – 1982. – Vol. 49. – № 4. – P. 759.
60. Grossman, S. A. Leptomeningeal carcinomatosis / S. A. Grossman, M. J. Krabak // *Cancer. Treat. Rev.* – 1999 Apr. – Vol. 25. – № 2. – P.103–119.
61. Response of leptomeningeal metastases from breast cancer to hormonal therapy / W. Boogerd, L.D. Dorresteijn, J.J. van Der Sande [et al.] // *Neurology.* – 2000. – № 55. – P. 117–119.
62. Chang, E. L. Diagnosis and management of centralnervous system metastases from breast cancer / E. L. Chang, S. Lo // *Oncologist.* – 2003. – № 8. – P. 398–410.
63. Enting, R. H. Leptomeningeal neoplasia: epidemiology, clinical presentation, CSF analysis and diagnostic imaging / R. H. Enting. – *Cancer Treat Res.* – 2005. – № 125. – P. 17–30.
64. Цветанова, Е. М. Клетки опухоли в ликворе и в кистозном содержимом у пациентов с первичными и вторичными мозговыми опухолями / Е. М. Цветанова, Х. Ц. Цеков [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 1990. – № 12. – С. 38–42.

65. Neoplastic meningitis: How MRI and CSF cytology are influenced by CSF cell count and tumor type / P. Prömmel, S. Pilgram-Pastor, H. Sitter [et al.] // *Scientific World Journal*. – 2013. – № 4. – P. 1–5. – <https://doi.org/10.1155/2013/248072>.
66. Фарбер, М. А. Редкий случай карциноматоза мозговых оболочек / М. А. Фарбер, В. В. Красноярова // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 1995. – № 6. – С. 87.
67. Карциноматоз мозговых оболочек: сложности дифференциальной диагностики и постановки клинического диагноза / О. А. Кичерова, С. М. Быченко, О. Л. Маркина [и др.] // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2009. – № 2, вып. 1. – Т. 10. – С. 35–39.
68. Quinn, J. L. Tc99m Pertechnetate for Brain Scanning / J. L. Quinn // *Radiology*. – 1965. – Vol. 84. – № 2. – <https://doi.org/10.1148/84.2.354>.
69. Бабчина, И. П. Диффузный карциноматоз мозговых оболочек : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 00.00.00 / Бабчина Ирина Павловна; 1-й Ленингр. мед. ин-т им. И. П. Павлова. – Ленинград, 1963. – 22 с. – Текст: непосредственный.
70. Карциноматоз оболочек головного мозга: сложности дифференциальной диагностики / А. И. Кугоев, А. В. Новиков, Л. В. Куприянова [и др.] // *Неврологический журнал*. – 1999. – № 6. – С. 35–39.
71. Wiens, A. L., Hattab E. M. The pathological spectrum of solid CNS metastases in the pediatric population: clinical article / A.L. Wiens, E.M. Hattab // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. – 2014. – Vol. 14. – № 2. – P. 129–135.
72. Kaplan, J. G. Leptomeningeal metastases: Comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias / J. G. Kaplan, T. G. DeSouza // *Journal of Neuro-Oncology*. – December 1990. – Vol. 9, Issue 3. – P. 225–229.
73. Новая интегральная нейроонкологическая служба на Юге России / Ю. С. Сидоренко, К. Айрапетов, Т. Шелякова [и др.] // *Материалы IV Съезда нейрохирургов России (г. Москва, 18–22 июня 2006 г.)*. – М., 2006. – С. 216.

74. Сидоренко, Ю. С. Метастазы опухолей в центральную нервную систему по данным протоколов вскрытий / Ю. С. Сидоренко // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки, приложение. – 2006. – № 3. – С. 60–63.
75. Intrathecal Chemotherapy with Antineoplastic Agents in Children / A. Ruggiero, V. Conter, M. Milani [et al.] // *Pediatr. Drugs*. – 2001. – № 3. – P. 237–246.
76. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: prospective evaluation of 282 patients / L. Fischer, P. Martus, M. Weller [et al.] // *Neurology*. – 2008 Sep. 30. – Vol. 71. – № 14. – P. 1102–1108.
77. Carcinomatous meningitis in patients with breast cancer / G.C. Jayson, A. Howell, M. Harris [et al.] // *Cancer*. – 1994. – № 74. – P. 3135–3141.
78. Pentheroudakis, G. Management of leptomeningeal malignancy / G. Pentheroudakis, N. Pavlidis // *Expert Opin Pharmacother*. – 2005 Jun. – Vol. 6. – № 7. – P. 1115–1125.
79. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia / A. Ritchey, B. Pollock, S. Lauer [et al.] // *J. Clin. Oncol*. – 1999. – № 17. – P. 3745–3752.
80. Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients / U. Herrlinger, H. Förschler, W. Küker [et al.] // *J Neurol Sci*. – 2004. – Vol. 223. – № 2. – P. 167.
81. Prognostic factors and treatment options in patients with leptomeningeal metastases of different primary tumors: a retrospective analysis / K. Oechsle, V. Lange-Brock, A. Kruell [et al.] // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2010. – Vol. 136. – № 11. – P. 1729–1735.
82. Blasberg, R. G. Intrathecal chemotherapy: Brain tissue profiles after ventriculocisternal perfusion / R. G. Blasberg, C. Patlak, J. D. Fenstermacher // *J Pharmacol Exp Ther*. – 1975. – № 195. – P. 73–83.

83. Leptomeningeal spread of breast cancer: report of case and review of the literature / V. Sondak, P.J. Deckers, J.N. Feller [et al.] // *Cancer*. – 1981 Jul 15. – Vol. 48. – № 2. – P. 395–399.
84. Виноградов, В. М. К вопросу о комбинированном лечении анапластических глиом головного мозга / В. М. Виноградов, А. В. Карташев, С. В. Герасимов // IV Съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда 28 сентября – 01 октября 2006 года, Баку. – Баку, 2006. – С. 256.
85. De Angelis, L. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis / L. De Angelis // *J. Neurooncol.* – 1998. – № 38. – P. 245–252.
86. Cokgor, I. Current options for the treatment of neoplastic meningitis / I. Cokgor, A. H. Friedman, H. S. Friedman // *J. Neurooncol.* – 2002. – № 60. – P. 79–88.
87. Whole brain irradiation and intrathecal methotrexate in the treatment of solid tumor leptomeningeal metastases: A Southwest Oncology Group study / W.T. Sause, J. Crowley, H.J. Eyre [et al.] // *J Neurooncol.* – 1988. – № 6. – P. 107–12.
88. Fossati, P. Pediatric medulloblastoma: toxicity of current treatment and potential role of protontherapy / P. Fossati, U. Ricardi, R. Orecchia // *Cancer Treat Rev.* – 2009. – Vol. 35. – № 1. – P. 79–96. – Doi: 10.1016/j.ctrv.2008.09.002.
89. Practical aspects of the use of intrathecal chemotherapy / R. Olmos-Jiménez, A. Espuny-Miró, C. Cárceles Rodríguez C. [et al.] // *Farm. Hosp.* – 2017. – № 41. – P. 105–129.
90. Clinical trial of intrathecal administration of 5-fluoro-2'-deoxyuridine for treatment of meningeal dissemination of malignant tumors / H. Nakagawa, M. Yamada, N. Maeda [et al.] // *J. Neurooncol.* – 1999. – Vol. 45. – № 2. – P. 175–83.
91. Phase I clinical trial of intrathecal topotecan in patients with neoplastic meningitis / S. M. Blaney, R. Heideman, S. Berg [et al.] // *J. Clin.Oncol.* – 2003. – № 21. – P. 143–147.
92. Bleyer, W. Clinical pharmacology of intrathecal methotrexate. II. An improved dosage regimen derived from age-related pharmacokinetics / W. Bleyer // *Cancer Treatment Reports.* – 1977. – № 61. – P. 1419–25.

93. Шервашидзе, М. А. Клиническое и прогностическое значение определения минимальной остаточной болезни у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом: специальность 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шервашидзе Мери Алексеевна; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. – Москва, 2024. – 115 с. – Текст: непосредственный.

94. Triarico, S. Improving the Brain Delivery of Chemotherapeutic Drugs in Childhood Brain Tumors Cancers (Basel) / S. Triarico, P. Maurizi // *Cancers*. – 2019 Jun. – Vol. 11. – № 6. – P. 824. – Doi: 10.3390/cancers11060824

95. Leukoencephalopathy and elevated levels of myelin basic protein in the cerebrospinal fluid of patients with acute lymphoblastic leukemia / D. Gangji, G.H. Reaman, S.R. Cohen [et al.] // *N Engl J Med*. – 1980 Jul 3. – Vol. 303. – № 1. – P. 19-21. – Doi: 10.1056/NEJM198007033030106. PMID: 6154890.

96. Boogerd, W. Acute fever and delayed leukoencephalopathy following low dose intraventricular methotrexate / W. Boogerd, v. d. J. J. Sande. D. Moffie // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1988. – № 51. – P. 1277–8.

97. Pace, A. Chemotherapy in neoplastic meningitis / A. Pace, A. Fabi // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2006. – Vol. 60. – № 3. – P. 194–200.

98. Leukoencephalopathy following the administration of methotrexate into the cerebrospinal fluid in the treatment of primary brain tumors / H. Norrell, C.B. Wilson, D.E. Slagel D.E. [et al.] // *Cancer*. – 1974. – № 33. – P. 923–932. – Doi: 10.1002/1097-0142(197404)33:4<923: AID-CNCR2820330406>3.0.CO – Vol. 2-Z.

99. Kesari, S. Leptomeningeal metastases / S. Kesari, T. T. Batchelor // *Neurol Clin*. – 2003. – Vol. 21. – № 1. – P. 25–66.

100. Benefit of ventriculoperitoneal cerebrospinal fluid shunting and intrathecal chemotherapy in neoplastic meningitis: a retrospective, case-controlled study / N. Lin, I. F. Dunn, M. Glantz [et al.] // *J Neurosurg*. – 2011. – Vol. 115. – № 4. – P. 730–736.

101. Memorial Sloan Kettering Cancer Center 1275 York Avenue. – New York: 2018. – 10065 A-036-2.
102. Ommaya, A. K. Implantable Devices for Chronic Access and Drug Delivery to the Central Nervous System / A. K. Ommaya // *Cancer Drug Deliv.* – 1984. – № 1. – P. 169–179. – Doi: 10.1089/cdd.1984.1.169.
103. Озеров, С. С. Резервуар Оммайя для проведения интравентрикулярной химиотерапии у детей с нейроонкологическими и онкогематологическими заболеваниями: история создания, техника постановки и опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России / С.С. Озеров // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 5–9.
104. Balis, F. M. Central nervous system pharmacology of antileukemic drugs // F. M. Balis, D. G. Poplack // *Am J Pediatr Hematol Oncol.* – 1989 Spring. – Vol. 11. – № 1. – P. 74–86. – doi: 10.1097/00043426-198921000-00017. PMID: 2496615.
105. Shapiro, W. R. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections / W. R. Shapiro, D. F. Young, B. M. Mehta // *N Engl J Med.* – 1975. – № 293. – P. 161–66.
106. Glantz, M. J. Interaction between route of intra-CSF chemotherapy administration and efficacy of therapy in patients with neoplastic meningitis / M. J. Glantz, R. Fisher, M. C. Chamberlain // *Proc Am Soc Clin Oncol.* – 2006. – № 24. – P. 65 (abstr).
107. Expanded role of the cerebrospinal fluid reservoir in neurooncology: Indications, causes of revision, and complications / M. Machado, M. Salzman, R. S. Kaplan [et al.] // *Neurosurgery.* – 1985. – № 17. – P. 600–3.
108. The Ommaya reservoir: newly recognized complications and recommendations for insertion and use / W. Bleyer, P. Pizzo, A. Spence [et al.] // *Cancer.* – 1978. – № 41. – P. 24–31.

109. Safety of Ommaya reservoirs in children with brain tumors: A 20-year experience with 5472 intraventricular drug administrations in 98 patients / A. Peyrl, M. Chocholous, A. A. Azizi [et al.] // *J. Neuro Oncol.* – 2014. – № 120. – P. 139–145. – Doi: 10.1007/s11060-014-1531-1.

110. Ventricular Catheter Systems with Subcutaneous Reservoirs (Ommaya Reservoirs) in Pediatric Patients with Brain Tumors: Infections and Other Complications / N. Gerber, A. Muller, D. Bellut [et al.] // *Neuropediatrics.* – 2015. – № 46. – P. 401–409.

111. Dinndorf, P. A. Management of infectious complications of intraventricular reservoirs in cancer patientsq: Low incidence and successful treatment without reservoir removal / P. A. Dinndorf, W. A. Bleyer // *Cancer Drug Deliv.* – 1987. – № 4. – P. 105–17.

112. Wasserstrom, W. R. Leptomeningeal metastases / W. R. Wasserstrom // *Neurological Complications of Cancer*; Wiley RG, editor. – New York: Marcel Dekker, 1995. – P. 45–71.

113. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). – М., 2017. – 93–104.

114. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы / Г.Л. Кобяков, О.В. Абсалямова, О.Ю. Аникеева [и др.] // *Злокачественные опухоли.* – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 55–79

115. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных // Л. М. Когония, А. Г. Волошин, Г. А. Новиков [и др.] // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* – 2018. – Т. 8. – С 617–635.

116. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / R.A. Swarm, J.A. Paice, D.L. Angheliescu [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2019 Aug 1. – Vol. 17. – № 8. – P. 977-1007. - doi: 10.6004/jnccn.2019.0038..

117. Scott, B. J. Leptomeningeal metastases in breast cancer / B. J. Scott, S. Kesari // *Am J Cancer Res.* – 2013. – № 3. – P. 117–126.
118. Shapiro, W. R. Treatment modalities for leptomeningeal metastases / W. R. Shapiro, C. E. Johanson, W. Boogerd // *Semin Oncol.* – 2009. – № 36 (4 Suppl. 2). – P. 46–54.
119. Liposomal cytarabine (DepoCyt) for the treatment of neoplastic meningitis / D. A. Rueda, H. D. Olmos, G. R. Viciano [et al.] // *Clin. Transl. Oncol.* – 2005 Jul. – Vol. 7. – № 6. – P. 232–238.
120. Baiges-Octavio, J. J. Meningeal carcinomatosis / J. J. Baiges-Octavio, M. Huerta-Villanueva // *Rev. Neurol.* – 2000. – Vol. 31. – № 12. – P. 1237–1241.
121. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma / D. MacDonald, T. Cascino, S. J. Schold [et al.] // *J Clin Oncol.* – 1990 – № 8. – P. 1277–80.
122. Теплых, Е. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и результаты лечения детей с рабдомиосаркомами по протоколу CWS-96 / Е. В. Теплых, Е. В. Жуковская, Н. В. Зуб // *Человек. Спорт. Медицина.* – 2010. – № 19 (195). – С. 50–54.
123. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group / M.M. Oken, R.N. Creech, D.C. Tormey [et al.] // *Am J Clin Oncol.* – 1982. – Vol. 5. № 6. – P. 649–55.
124. Неврологические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2 / Д. Х. Латипова, В. В. Андреев, Д. А. Маслова Д.А. [и др.] // *Злокачественные опухоли.* – 2023. – № 13 #3s2. – P. 304–314.
125. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2024 Oct 9 / In: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. – PMID: 26389243.

126. Consensus and controversies regarding the treatment of rhabdomyosarcoma / S.C. Borinstein, D. Stepan, M. Hayashi [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2017. – Vol. 65. – № 2. – P. 1–10.