

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна

Официальные оппоненты:

Иванова Надежда Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы».

Козель Юлия Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением детской онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита диссертации состоится «18» сентября 2025 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2025 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Рабдомиосаркома – самый распространенный вариант сарком мягких тканей в области головы и шеи у детей. Наибольшее количество опухолей развивается в параменингеальной зоне (полость носа и околоносовые пазухи, носоглотка, крылонебная и подвисочная ямки, среднее ухо, опухоли орбиты с интракраниальным распространением).

Современные программы лечения детей с локализованной рабдомиосаркомой позволили повысить 5-летнюю бессобытийную выживаемость до 73 %, кроме пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, у которых высок риск развития лептоменингеального метастазирования. Это обусловлено тем, что системное введение противоопухолевых препаратов не в полной мере оказывает терапевтическое воздействие на опухоль из-за неспособности преодолеть гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и общая 5-летняя выживаемость таких пациентов не превышает 20–30 %.

Одной из возможностей преодоления ГЭБ является интратекальная доставка химиопрепаратов. На сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе не представлены подробные данные об интратекальной химиотерапии (ИТХТ) у детей с рабдомиосаркомами параменингеальной локализации. Изучение механизмов лептоменингеального метастазирования, а также возможностей преодоления ГЭБ противоопухолевыми препаратами стало основой для разработки профилактической и терапевтической ИТХТ в целях обеспечения необходимой терапевтической концентрации лекарственных препаратов в центральной нервной системе.

В связи с вышеизложенным, проведение разработки новых методик лечения детей с рабдомиосаркомами параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и лептоменингеальными метастазами является актуальной и важной научно-практической проблемой, решение которой

может привести к улучшению выживаемости детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием, увеличению сроков безрецидивной выживаемости и улучшению качества жизни пациентов.

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 ИТХТ 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 ИТХТ.

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

Методология и методы исследования

В диссертационном исследовании для анализа были отобраны данные 61 пациента со средневозрастным показателем 6,3 года. У всех детей была диагностирована рабдомиосаркома параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием. Всем пациентам проводились диагностические и лечебные процедуры в период с марта 2005 г. по ноябрь 2024 г. в детском онкологическом отделении хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии имени 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 клиничко-инструментальная база данных, обеспечивающая систематизацию информации о пациентах и результатах их лечения. Оценка общей выживаемости проводилась на основании данных о фактической продолжительности жизни каждого больного, 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 Каплана–Майера. 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 при $p < 0,05$.

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

Научная новизна

В настоящем диссертационном исследовании впервые внедрена методика профилактической ИТХТ 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 ИТХТ.

Оценена эффективность комбинированного лечения, включающего ИТХТ (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 нашего 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. ИТХТ в сочетании с химиолучевой терапией 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 в региональных детских онкологических отделениях.

Личный вклад

Автор самостоятельно выполнил весь комплекс работ по исследованию: от анализа литературных источников и создания базы данных до разработки дизайна

исследования, статистической обработки и интерпретации результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки, клиническая медицина), направлениям исследования: пункт 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» и пункт 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. С учетом высокого риска лептоменингеального метастазирования необходимо интенсифицировать лечение детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением.

2. ИТХТ играет критически важную роль в терапии детей, страдающих параменингеальной рабдомиосаркомой с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием.

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

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

5. ИТХТ, 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.

Внедрение результатов исследования

Разработанные в диссертации положения используются в образовательной практике 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 16.12.2024 г.).

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 ИТХТ как часть комплексного лечения детей, страдающих рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием (акт внедрения от 27.11.2024 г.).

Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях, включая III объединенный Конгресс НОДГО и РОДО (Москва, 2022 г.), Всероссийский конгресс «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии» (Москва, 2023 г.), XIV Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Таджикистан, 2024 г.), Российский конгресс «Актуальные вопросы детской онкологии и детской онкохирургии» (Москва, 26–28 сентября 2024 г.), XVIII Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Минск, 5–6 ноября 2024 г.). Опубликованы два постерных доклада на международных конференциях: “10th Annual Brain Metastases Research and Emerging Therapy Conference” (Париж, 29 сентября – 1 октября 2021 г.), SIOP Asia 2023 (Армения, 18–21 мая 2023 г.).

Апробация

Апробация диссертации состоялась 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 имени 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» Минздрава России, 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

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.

Объем и структура диссертации

Основное содержание работы изложено на 112 страницах машинописного текста, работа иллюстрирована 15 таблицами и 17 рисунками. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 126 источников.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В данной работе представлен анализ результатов обследования и лечения 61 пациента с рабдомиосаркомой параменингеальной области, у которых опухоль распространилась в мозг или его оболочки. Пациенты проходили лечение в НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2005 г. по 2024 г. Исследование включает в себя как анализ данных, собранных в прошлом (ретроспективный), так и данных, собранных в процессе наблюдения за пациентами (проспективный).

Исследование включало ретроспективный анализ данных 40 пациентов с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением (контрольная группа). Проспективно была изучена основная группа из 21 пациента с тем же диагнозом и/или лептоменнгеальным метастазированием (Таблица 1). В работе использовалась TNM-классификация 7-го пересмотра (2009 г.) для стадирования злокачественных новообразований соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи (МКБ-10, код C49.0).

Таблица 1 – Распределение исследуемых детей по группам

Показатель	Контроль- ная группа (<i>n</i> = 40)	Основная группа (<i>n</i> = 21)	<i>Всего</i>	Значение хи- квадрат, <i>p</i>
Мальчики	22	9	31	0,812
Девочки	18	12	30	0,368
Дебют заболевания, годы				
	5,5	8,3		569,5 0,023
Возраст, годы				
0–3	15	5	20	6,372 0,095
4–9	17	10	27	
10–14	6	1	7	
15–18	2	5	7	

Продолжение таблицы 1

	Локализация			
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 твердой мозговой оболочки	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
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

Продолжение таблицы 1

Размеры первичной опухоли (T)				
T1a	3	0	3	1,656 0,199
T2a	7	5	12	0,032 0,859
T2в	30	16	46	0,011 0,919
Регионарное метастазирование (N)				
N0	33	8	41	12,31 0,001
N1	7	13	20	12,31 0,001
Отдаленное метастазирование (M)				
M0	32	8	40	10,72 0,002
M1	8	13	21	10,72 0,002
Гистологический вариант				
Эмбриональный вариант	23	16	339	2,086 0,149
Альвеолярный вариант	17	5	22	2,086 0,149
Химиотерапия				
	40	21	61	
Лучевая терапия				
Первичная опухоль (суммарная очаговая доза (СОД) 50,4 Гр)	32	21	53	4,84 0,028
Лимфатические узлы шеи (СОД 45,0 Гр)	10	10	20	3,127 0,074
Кости (СОД 41,4 Гр)	0	3	3	6,01 0,015
Краниоспинальное облучение (СОД 36,0 Гр)	0	10	10	6,635 0,001
Хирургическое лечение				
	14	9	23	– 0,421
Статус				
Живы	16	13	29	10,812
Выбыл из исследования	0	1	1	0,013

Продолжение таблицы 1

Смерть от прогрессирования заболевания	23	4	27	
Смерть от причин, не связанных с опухолевым процессом	1	3	4	

Средний возраст пациентов составил $6,45 \pm 4,84$ года. В группе преобладали мальчики (51%, $n = 31$), девочки (49 %, $n = 30$). Распределение по полу было следующим: 31 (51%) мальчик и 30 (49%) девочек, что соответствует соотношению 1:1.

В целях морфологической верификации всем пациентам на первом этапе была выполнена биопсия новообразования. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования подтвердили диагноз рабдомиосаркомы у всех пациентов. В большинстве случаев (64%, $n = 39$) гистологически был установлен эмбриональный морфологический вариант рабдомиосаркомы.

Перед началом лечения пациенты проходили расширенное обследование, включающее сбор анамнеза и физикальный осмотр, а также комплекс лабораторных (общий развернутый анализ и биохимический анализы крови, коагулограмма) и инструментальных исследований (электрокардиография и эхокардиография, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, шейных лимфатических узлов, магнитно-резонансная томография (МРТ) основания черепа, головного и спинного мозга без и с контрастным усилением, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) всего тела с контрастированием ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, сцинтиграфия костей скелета и статическая сцинтиграфия головного мозга $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом).

Обязательным для всех пациентов являлись оценка неврологического статуса (на основе разработанной анкеты для пациентов и родителей), статуса активности по индексу Карновского и Шкале ECOG–ВОЗ, переносимости

проводимой терапии, проведение общего клинического обследования, в том числе офтальмологического и оториноларингологического.

Все пациенты контрольной группы ($n = 40$) получали стандартное противоопухолевое лечение, соответствующее протоколам, утвержденным Ученым советом НИИ детской онкологии и гематологии имени академика РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России: 12 (30 %) пациентам с рабдомиосаркомой среднего риска проводилась терапия по протоколу ДОРМС-06, который использовался с 2007 г. (утвержден Ученым советом 13.12.2006 г., протокол № 10); 12 (30%) больным назначалась терапия по протоколу СМ – 2015, утвержденному в 2015 г. (Ученый совет от 04.02.2015 г., протокол № 1); 6 (15%) пациентов были стратифицированы по протоколу CWS 2009 и 1 (2%) ребенок лечился по протоколу CWS 2002; 7 (18%) пациентам проводилась терапия по протоколу CarboVCD, предназначенному для детей и подростков с рабдомиосаркомой орбиты; 2 (5%) больным выполнялась химиотерапия по протоколу RMS 2005 (Ученый совет от 01.10.2008 г., протокол № 1).

В рамках лечения 32 (80%) пациентам была проведена лучевая терапия с использованием 3D-конформного облучения. Ежедневная доза составляла 1,8 Гр, лечение проводилось 5 дней в неделю. Первичная опухоль облучалась до СОД 50,4 Гр. У 10 (25%) пациентов дополнительно облучались лимфатические узлы шеи в СОД 45,0 Гр.

Хирургическое вмешательство потребовалось 14 (35%) пациентам из-за наличия остаточной опухоли после химиолучевой терапии.

Все пациенты основной группы были распределены на 2 подгруппы для проведения *профилактической* и *терапевтической* ИТХТ.

Показания для назначения *профилактической* ИТХТ (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* ИТХТ (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 с ^{99m}Tc -пертехнетатом.

Основываясь на критериях отбора для проведения ИТХТ, все пациенты основной группы были разделены на 3 подгруппы. Распределение проводилось в зависимости от степени поражения центральной нервной системы, которую оценивали с помощью МРТ головного и спинного мозга (как с контрастом, так и без него) и статической сцинтиграфии оболочек головного мозга с использованием ^{99m}Tc -пертехнетата.

В результате были выделены следующие подгруппы:

- *подгруппа А* ($n = 8$), пациенты без признаков лептоменингеального метастазирования;

- *подгруппа В* ($n = 8$), пациенты с лептоменингеальным метастазированием, выявленным при первоначальной диагностике;

- *подгруппа С* ($n = 5$), пациенты с лептоменингеальным метастазированием, развившимся в ходе рецидива заболевания.

В *подгруппе А* всем пациентам проведено лечение в рамках протокола CWS 2014 в зависимости от стратификации по группам риска. Также всем пациентам проводилась лучевая терапия на первичный очаг в СОД 50,4 Гр, дополнительно облучались лимфатические узлы шеи в СОД 45,0 Гр и метастатические очаги в костях в СОД 41,4 Гр. Для снижения риска лептоменингеального метастазирования рабдомиосаркомы пациентам данной подгруппы проведено 8 курсов ИТХТ в *профилактическом режиме* –

4 курса индукционной ИТХТ препаратами метотрексат и преднизолон в возрастной дозировке (Таблица 2) в первый день каждого курса, последняя инъекция проводилась за 2 недели до начала лучевой терапии. Через 2 недели после завершения лучевой терапии выполнялись 4 консолидирующих курса ИТХТ топотеканом в дозе $0,2 \text{ мг/м}^2$ в первый день каждого курса. Каждое интратекальное введение химиопрепаратов сопровождалось цитологическим исследованием ликвора. Хирургическое лечение выполнено у 5 (62 %) больных в связи с наличием остаточной первичной опухоли после проведения химиолучевой терапии.

Таблица 2 – Схемы дозирования основных интратекальных препаратов (разовая доза) в зависимости от возраста пациента

Возраст пациента, годы	Доза преднизолона, мг	Доза метотрексата, мг	Доза цитарабина, мг
< 1	4	6	16
1 < 2	6	8	20
> 2 < 3	8	10	26
$\geq 3-9$	10	12	30
≥ 10	12	12	30

Всем пациентам *подгруппы В* ($n = 8$) проведена химиотерапия по протоколу CWS 2014 (*группа первично метастатических сарком*), им также проводилась лучевая терапия на первичный очаг в СОД 50,4 Гр и на краниоспинальную область в СОД 36,0 Гр, дополнительно облучались лимфатические узлы шеи в СОД 45,0 Гр. Для лечения пациентов с лептоменингеальными метастазами рабдомиосаркомы проведено 8 курсов ИТХТ в *терапевтическом режиме*: 4 курса индукционной ИТХТ препаратами метотрексат и преднизолон в возрастной дозировке в 1-й и 8-й дни каждого курса и 4 консолидирующих курса ИТХТ топотеканом в дозе $0,2 \text{ мг/м}^2$ в первый день каждого курса. Каждое интратекальное введение химиопрепарата сопровождалось цитологическим исследованием ликвора. Хирургическое лечение

выполнено у 4 (50 %) больных в связи с наличием остаточной первичной опухоли после проведения химиолучевой терапии.

Пациенты **подгруппы С** получали противорецидивное лечение по протоколу CWS 2014. Один больной дополнительно получил 2 курса индукционной ИТХТ препаратами метотрексат и преднизолон в возрастной дозировке в 1-й и 8-й дни каждого курса и 2 курса консолидирующей ИТХТ топотеканом в дозе $0,2 \text{ мг/м}^2$ в первый день каждого курса и лучевую терапию на краниоспинальную область в СОД 36,0 Гр. Трём пациентам из этой же подгруппы проведено 4 курса ИТХТ в **терапевтическом режиме** в сочетании с системной химиотерапией. Терапия 1 больного из этой подгруппы включала выполнение 9 курсов системной химиотерапии и ИТХТ в **терапевтическом режиме** и лучевую терапию на краниоспинальную область в СОД 36,0 Гр.

Результаты исследования

Из общего числа включенных в **контрольную** группу детей ($n = 40$), живы 16 (40%), период наблюдения составил от 3 до 14 лет. Смерть от прогрессирования заболевания зарегистрирована у 23 (58%) пациентов, у 1 (2%) ребенка – от иных причин. Все больные с развитием лептоменингеального метастазирования умерли от прогрессии опухолевого процесса. Общая 5-летняя выживаемость составила 42% (Рисунок 1).

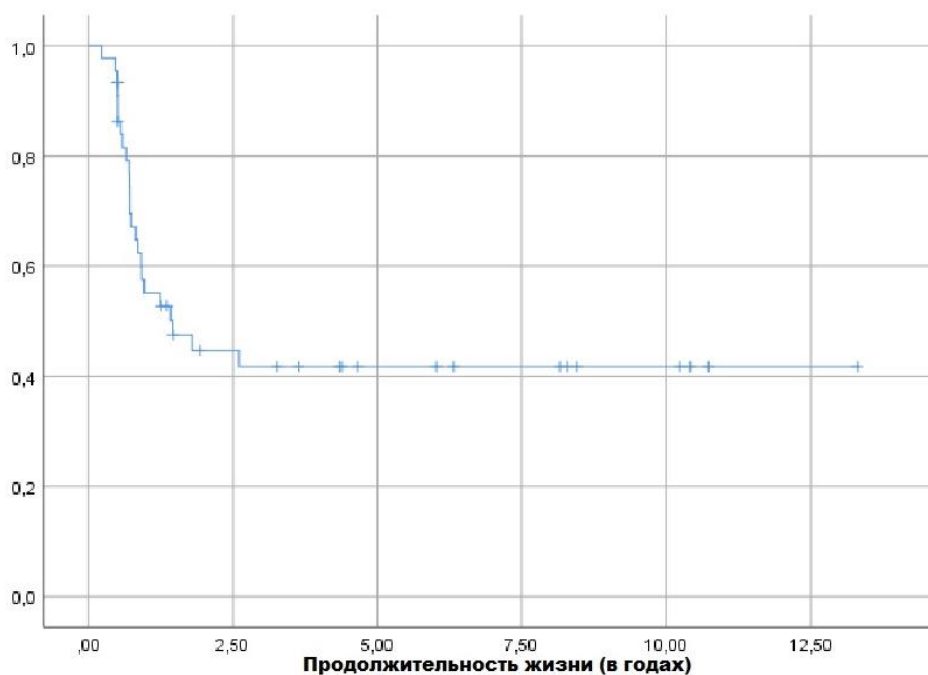


Рисунок 1 – Показатели 5-летней общей выживаемости в контрольной группе

В *основной* группе ($n = 21$) в течение периода наблюдения от 1 месяца до 3 лет 13 (62 %) пациентов оставались живы. Прогрессирование опухоли стало причиной смерти у 4 (19 %) больных, причем у 3 (9 %) из них на фоне проведения лечения, а у 1 (5 %) – в течение первого года наблюдения. Смерть 3 (14 %) пациентов была обусловлена причинами, не связанными с онкологическим процессом. Общая 3-летняя выживаемость составила 65 % (Рисунок 2).

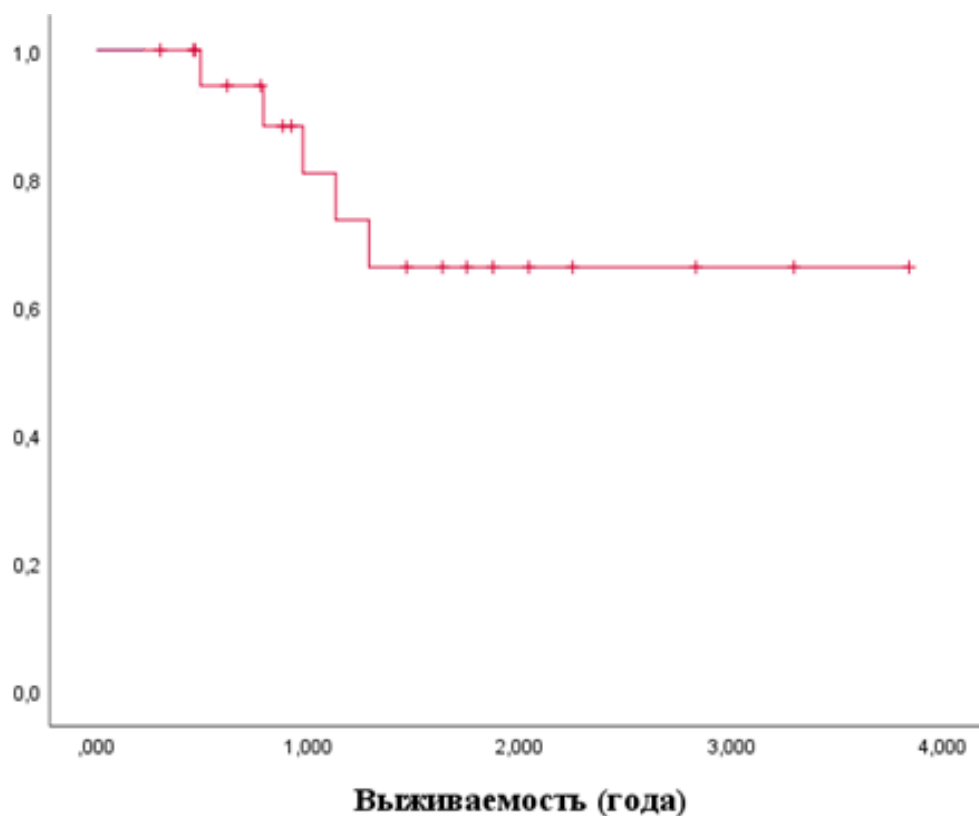


Рисунок 2 – Показатели 3-летней общей выживаемости пациентов основной группы

Результаты сравнения средней продолжительности жизни между группами (контрольной и основной) демонстрируют статистически значимое преимущество схемы лечения с ИТХТ. Средняя продолжительность жизни в основной группе составила 34,3 месяца, что значительно превышает показатель контрольной группы (12,6 месяца), как показано на рисунке 3

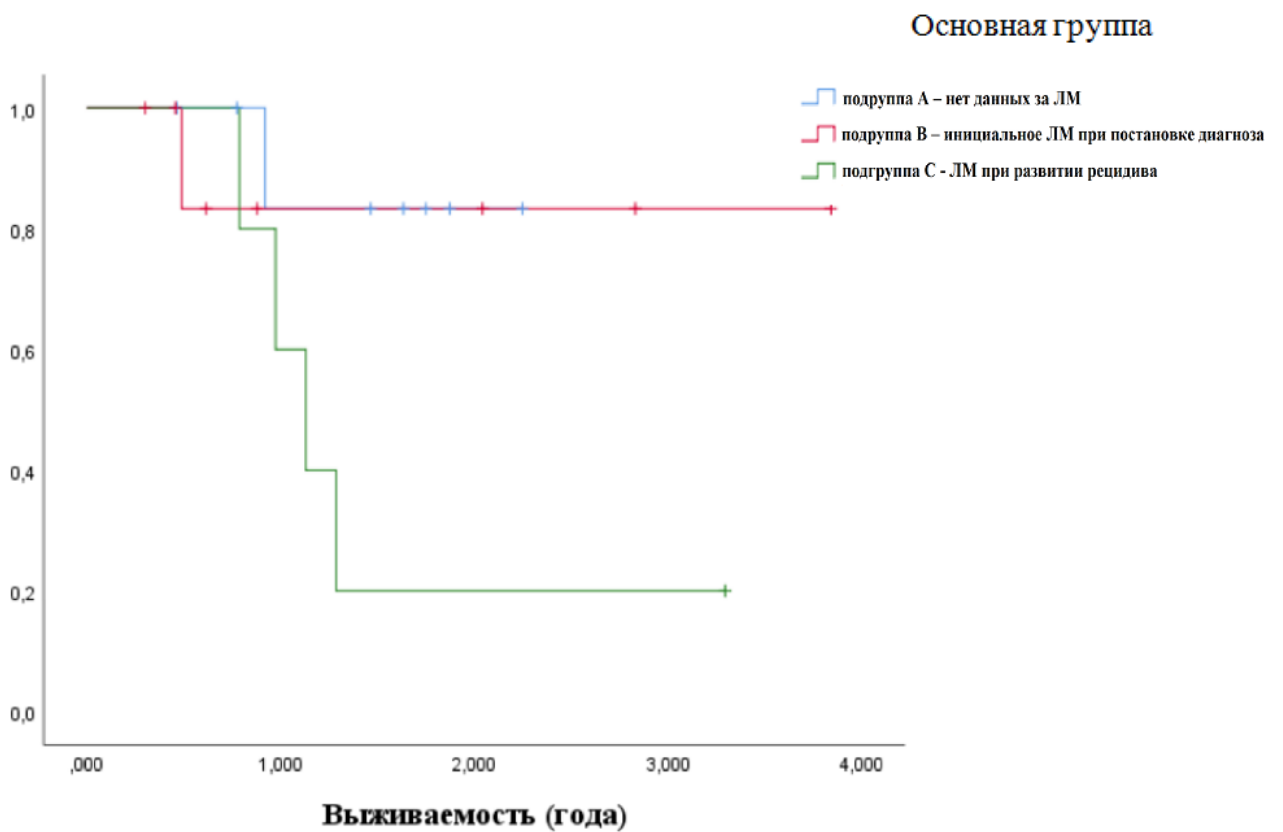
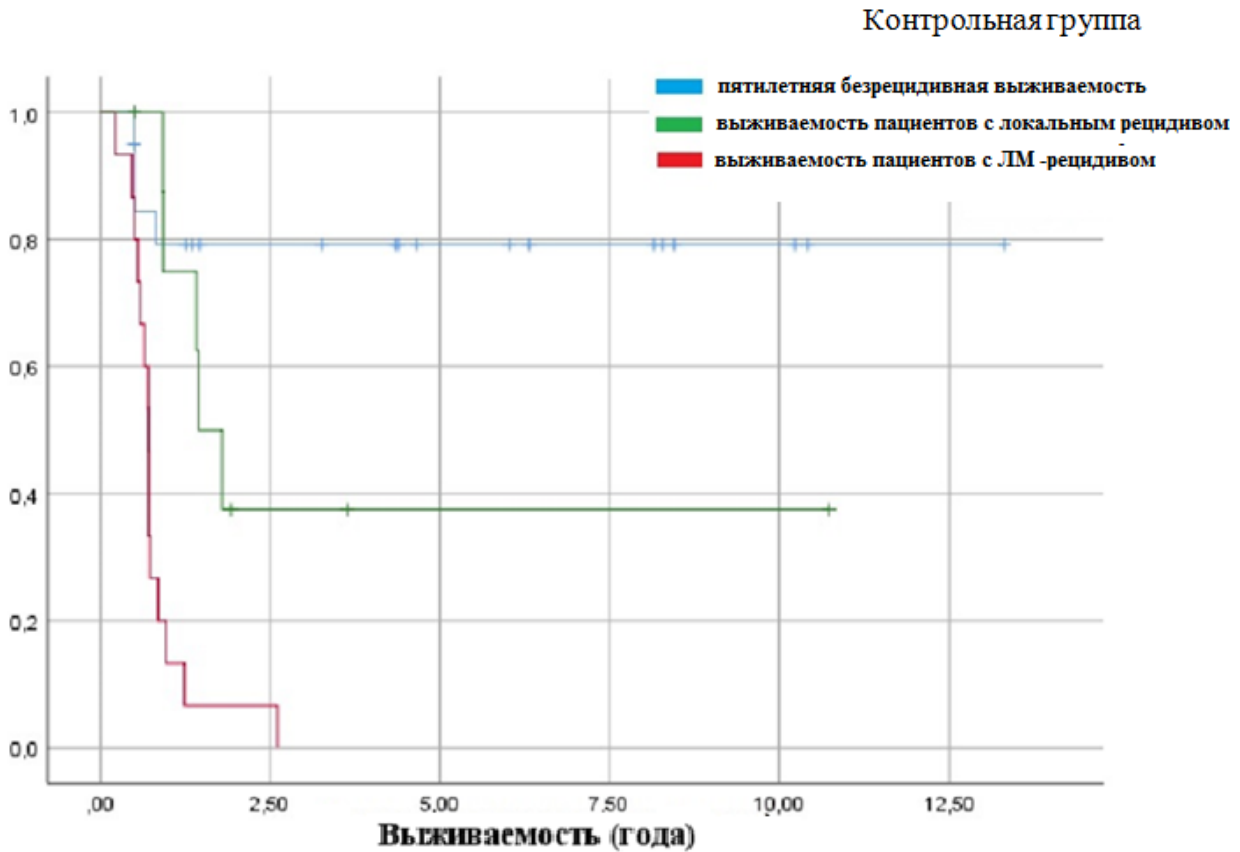


Рисунок 3 – Трехлетняя безрецидивная выживаемость пациентов в основной (82%) и контрольной (79%) группах ($p < 0,05$)

С учетом того, что основная группа находится под наблюдением меньшее время (максимальный срок наблюдения ≥ 3 года), чем контрольная, результаты сравнения групп на временном промежутке до 3 лет представлены на рисунке 4.

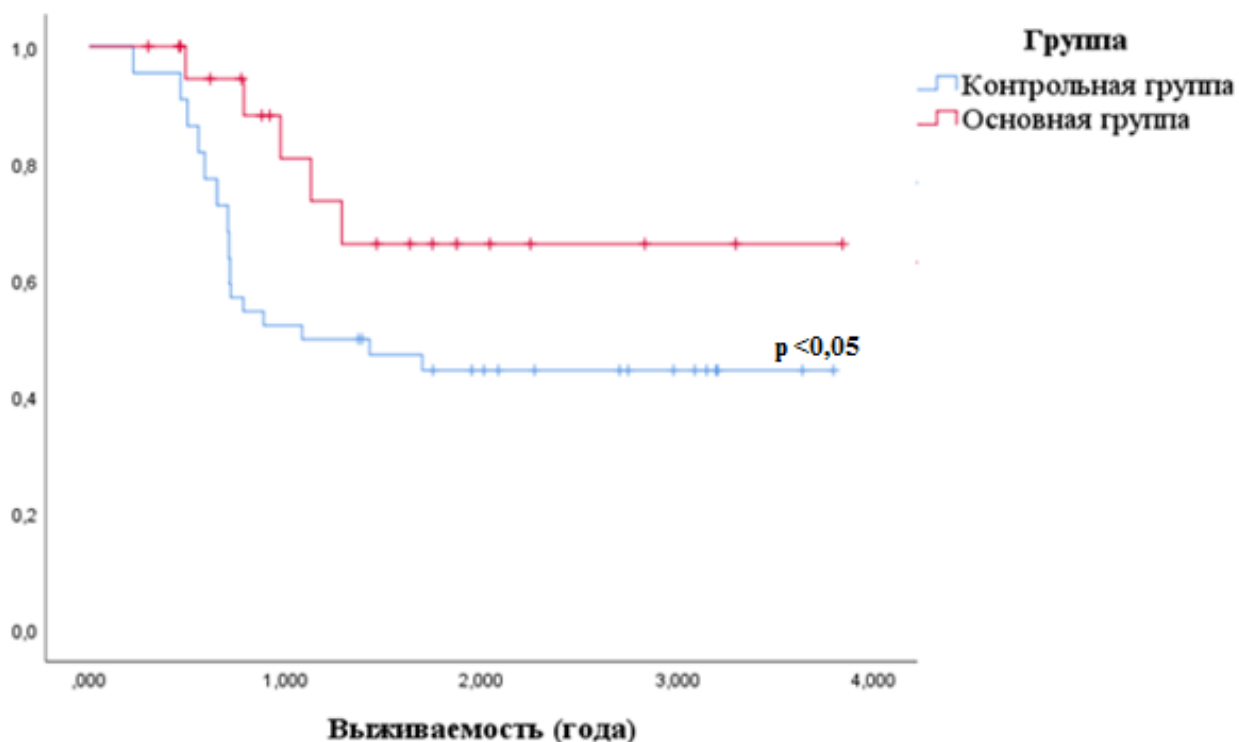


Рисунок 4 – Трехлетняя общая выживаемость пациентов в основной (65 %) и контрольной (42 %) группах ($p < 0,05$)

Побочные эффекты, возникавшие на фоне проводимой терапии, были одинаково выражены в обеих группах пациентов. При этом как в контрольной, так и основной группе больным не потребовалось проведение редукции доз химиопрепаратов, все побочные реакции были ожидаемы и разрешались проводимой сопроводительной терапией.

Таким образом, сравнение 3-летней общей выживаемости пациентов в контрольной и основной группах показало, что статистически значимо более высокие результаты достигнуты в основной группе лечения.

На полном массиве данных статистически значимых различий между группами не выявлено.

ВЫВОДЫ

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

2. Показаниями для назначения профилактической ИТХТ являются наличие интракраниального распространения рабдомиосаркомы параменингеальной локализации по данным МРТ-исследования головного мозга с в/в контрастированием и отсутствие опухолевых клеток в ликворе. Показанием для проведения терапевтической ИТХТ служит один из трех критериев: 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.

3. ИТХТ, применяемая 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 ИТХТ 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 ИТХТ 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 параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием следует использовать ИТХТ с учетом соответствия этой методики существующим онкологическим принципам, ее эффективности и относительной безопасности.

2. Для полноценной диагностики и планирования лечения пациентов с первичной опухолью необходимо проведение следующих исследований:

1) для исключения поражения головного мозга – МРТ головного мозга с контрастным усилением и сцинтиграфия оболочек головного мозга с ^{99m}Tc -пертехнетатом; 2) для выявления метастазов в спинном мозге, регионарных лимфатических узлах и отдаленных зон метастазирования – МРТ спинного мозга с контрастным усилением и ПЭТ/КТ.

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

4. Основным показанием для проведения профилактической ИТХТ служат наличие интракраниального распространения опухолевого процесса и отсутствие опухолевых клеток в ликворе.

5. Терапевтическая ИТХТ назначается, если у пациента обнаружены лептоменингеальные метастазы, подтвержденные следующими методами: 1) МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением выявила метастатическое поражение оболочек; 2) сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пертехнетатом показала поражение

оболочек головного мозга; 3) цитологический анализ спинномозговой жидкости (ликвора) выявил наличие опухолевых клеток.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективными с научной точки зрения могут являться дальнейшие исследования по усовершенствованию методов лечения, направленные на улучшение доставки химиопрепаратов в ликвор у детей со злокачественными опухолями параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и/или лептоменингеальным метастазированием, что позволит повысить их выживаемость и улучшить качество жизни пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Родина, А.Д.** Риск лептоменингеального метастазирования у детей с рабдомиосаркомой параменингеальной локализации с интракраниальным распространением /А.Д. Родина, В.Г. Поляков, Т.В. Горбунова, А.С. Крылов, А.Л. Кашанина, О.А. Меркулов, С.Р. Варфоломеева // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2022. – Т. 9. – № 4. – С. 27–36.

2. **Алиев,Т.З.** Осложнения высокодозной полихимиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей с солидными злокачественными новообразованиями: опыт одного Центра / Т.З. Алиев, К.И. Киргизов, Е.Б. Мачнева, О.И. Костарева, К.А. Сергеенко, Д.С. Смирнова, Н.А. Бурлака, Ю.В. Лозован, И.Ю. Трушкова, А.Ю. Елфимова, К.В. Митраков, Т.И. Потемкина, М.Д. Малова, Р.Р. Фатхуллин, Н.Г. Степанян, О.А. Капкова, Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, Н.В. Матинян, Г.М. Муфтахова, А.П. Казанцев, О. М. Романцова, М. В. Рубанская, Т. Л. Ушакова, **А.Д. Родина**, В. В. Жогов, В.Ш. Ванесян, Ю. . Скворцова, И.В. Казанцев, А.С. Слинин, Т.В. Горбунова, Т.Т. Валиев, В.Г. Поляков, С.Р. Варфоломеева // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 116–127.