

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

на правах рукописи

ЖУМАНИЁЗОВ ХИКМАТ ИБРАГИМОВИЧ

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ С
ЛОКАЛИЗОВАННОЙ И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОЙ
РАБДОМИОСАРКОМОЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ**

14.01.12 — Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Казанцев Анатолий Петрович

Москва — 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	23
2.1. Распределение пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли.....	29
2.2. Характеристика мономорфности и сравнительная оценка групп в зависимости от локализации первичной опухоли	35
2.3. Распределение пациентов в зависимости от групп риска.....	35
2.4. Методы статистической обработки.....	40
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
3.1. Общая группа пациентов с РМС мочеполовой системы	41
3.2. Анализ полученного лечения в зависимости от групп риска.....	49
3.3. Анализ полученного лечения в зависимости от локализации первичной опухоли.....	53
3.4. Анализ выживаемости	57
3.5. Анализ выживаемости в зависимости от локализации первичной опухоли	69
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	94
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	95

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости рабдомиосаркомы (РМС) среди всех злокачественных новообразований детского возраста (около 4-8%), проблема ее лечения стоит остро и на настоящий момент и является предметом многочисленных исследований. Около 20% РМС первично исходит из органов мочеполовой системы, поражая преимущественно детей в возрасте от 2-4 и 15-19 лет. При этом в 90% случаев при этой локализации встречается эмбриональная РМС. Еще 20 лет назад основным методом лечения сарком мягких тканей считался хирургический метод, но излечивалось не более 10% детей. В настоящее время методом выбора принята комплексная терапия, включающая различные режимы неoadъювантной химиотерапии для пациентов с первично неоперабельной опухолью, либо первичное хирургическое вмешательство, лучевая терапия после гистологического исследования и оценки радикальности операции. В настоящее время отдается предпочтение органосохраняющему оперативному лечению.

Благодаря правильному стадированию, распределению по группам риска, внедрению риск-адаптированных программ лечения, дифференцированному подходу к локальному контролю, совершенствованию сопроводительной терапии на настоящий момент удалось в целом поднять общую выживаемости пациентов с локализованной или местно-распространенной РМС до 75-85% по сравнению с 55% в начале 70-х годов. Однако ряд вопросов, такие как оптимальные комбинации химиопрепаратов, интенсивность химиотерапии, объемы и сроки проведения лучевой терапии, объем хирургических вмешательств, а также проблема побочных эффектов хирургии и лучевой терапии на область таза у детей, остаются не до конца решенными к настоящему времени. Одной из ведущих проблем, особенно у пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты, является тактика в отношении резидуальной опухоли после индуктивной химиотерапии и лучевой терапии.

В отечественной литературе до сих пор отсутствуют обобщающие исследования, посвященные диагностике, клинике и лечению рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей.

Все выше изложенное свидетельствует о несомненной актуальности темы и необходимости всестороннего анализа накопленного материала для разработки дифференцированной тактики лечения локализованной и местнораспространенной рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей.

Степень разработанности темы исследования

В мировой литературе имеется ограниченное количество публикаций о комплексных подходах к терапии локализованной и местнораспространенной РМС МПС у детей. К настоящему моменту нет единого мнения о времени проведения лучевой терапии, объеме химиотерапии и тактики в отношении пациентов с резидуальными опухолями. В России и странах СНГ отсутствуют систематизированные публикации и работы, посвященных систематизации результатов программной терапии пациентов с данной патологией, что ведет к применению большого количества различных подходов и ухудшению результатов лечения в целом.

Цель исследования

Разработать тактику лечения локализованной и местнораспространенной эмбриональной рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей в зависимости от группы риска с целью увеличения безрецидивной выживаемости при сокращении отдаленных побочных эффектов терапии.

Задачи исследования

1. Оценить общую и безрецидивную выживаемость пациентов с локализованной эмбриональной РМС МПС в целом и по группам риска.
2. Определить факторы прогноза, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость при проведении программного лечения.

3. Оценить возможность уменьшения интенсивности программного лечения в группе пациентов низкого риска.
4. Дать рекомендации по проведению индуктивной химиотерапии в группе промежуточного риска.
5. Дать оценку роли и месту лучевой терапии в схеме лечения локализованной РМС МПС.
6. Определить лечебную тактику в отношении резидуальной опухоли МПС, сохраняющейся на фоне индуктивной терапии, и ее влияние на прогноз заболевания.

Научная новизна

В представленном исследовании впервые в России на репрезентативном клиническом материале всесторонне проведено изучение значимости распределения пациентов с локализованной РМС МПС по клиническим группам, стадиям и группам риска, дана оценка факторам, влияющим на частоту рецидивов и результаты лечения. Определены оптимальные место лучевой терапии в терапии РМС МПС и сроки ее начала, показана возможность снижения интенсивности химиотерапии в группе пациентов низкого риска, что в перспективе позволит снизить риск развития отдаленных побочных эффектов. Также сделана попытка определить хирургическую и терапевтическую тактику в отношении резидуальных опухолей, сохраняющихся на фоне проведения индукции, и их влияние на результаты лечения.

Теоретическая и практическая значимость

На основании проведенного исследования убедительно показана влияние правильного распределения пациентов по группам риска в зависимости от первоначальной стадии и клинической группы (объема проведенной первичной операции) на общую и безрецидивную выживаемость.

По результатам работы показано, что в группе низкого риска добавление дополнительных препаратов в схеме винкристин-актиномицин Д не улучшает

результатов лечения, но увеличивает непосредственную токсичность и создает предпосылки для развития отдаленных побочных явлений.

Показано, что включение в программу терапии пациентов с РМС МПС группы промежуточного риска препаратов циклофосфамид в курсовой дозе не менее 2000 мг/м² или эквивалентной дозы ифосфамида достоверно увеличивает выживаемость пациентов по сравнению с двухкомпонентной схемой. Добавление к программе других химиопрепаратов не улучшает результатов лечения у первичных пациентов.

Показано место лучевой терапии в лечении РМС МПС и определены оптимальные сроки ее начала не позднее 14 недель программного лечения.

Определена тактика в отношении пациентов с неполным ответом на индуктивную терапию, рассмотрены оптимальные сроки проведения и объемы повторных операций, а также их влияние на результаты лечения.

Результаты исследования представлены в рецензированных журналах и на конференциях, посвященных проблемам детской онкологии в России и за рубежом.

Методы и методология исследования

Основой диссертационного исследования послужили труды как отечественных, так и зарубежных исследователей в области детской онкологии и хирургии, посвященные проблеме лечения рабдомиосаркомы мочеполовой системы у детей. В работе применены как общенаучные, так и специальные методы научного познания. В качестве общенаучных методов использованы: метод восхождения от абстрактного к конкретному, метод наблюдения, метод индукции и дедукции. С помощью метода восхождения от абстрактного к конкретному, сформирован карты для статистической обработки архивного материала и сформированы клинические группы. Методом индукции, на основе полученных данных обработки базы данных, получены новые теоретические знания о том, что для успешной терапии РМС МПС у детей значение имеет грамотное первичное распределение пациентов по группам риска в зависимости

от полноты первичной операции. Метод дедукции позволил теоретически обосновать выводы, полученные путем изучения и систематизации данных распределения пациентов по группам и полученного ими лечения. Помимо общенаучных в работе использованы специальные методы исследования: компьютерная томография, УЗИ, биохимический метод, клинические методы обследования больных и статистические методы. Корреляционный анализ проведен с использованием метода кросстабуляции. Кривые выживаемости построены по методу Kaplan-Meiera. Достоверность различий параметрических данных определялась по критерию Стюдента, непараметрических — по методу χ^2 . Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивалась по методу log-rank. Для статистического анализа данных использована программа SPSS 8.0.

Положения, выносимые на защиту

1. В ходе выполнения работы выявлены и проанализированы факторы, приводящие к неадекватному распределению пациентов по группам риска, что, в свою очередь привело, к назначению неадаптированного к клинической ситуации лечения.
2. Радикальность первичной операции является основным критерием для распределения пациентов с эмбриональной РМС МПС по группам риска,
3. Проведение риск-адаптированной химиотерапии и лучевой терапии позволяет добиться высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости, существенно снижая риски развития острой токсичности и частоту отдаленных нежелательных явлений.
4. Лучевая терапия, проводимая не позднее 14 недель от начала программного лечения, позволяет достоверно снизить частоту локальных рецидивов.
5. Сохранение остаточной опухоли в сроки 18-22 неделя программной терапии требует проведения повторной операции и гистологического исследования удаленной ткани с оценкой лечебного патоморфоза. При выявлении

резидуальных опухолевых клеток следует перевести пациента на 2-ю линию химиотерапии и усилить методы локального контроля, вплоть до проведения калечащих операций.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов исследований и обоснованность выводов, подтверждается использованием соответствующих статистических методик, достаточным объемом научной литературы, представленной в обзоре, эмпирическими данными, полученными в процессе работы над диссертацией. Результаты исследования представлены в виде устных и стендовых докладов на отечественных и международных конференциях и симпозиумах: II съезд детских хирургов Республики Узбекистан (Ташкент 2011г), VIII съезде онкологов и радиологов СНГ и Евразии (Казань 2014г), VIII съезд педиатров Узбекистана (Ташкент, 2019 г.).

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости рабдомиосаркомы (РМС) среди всех злокачественных новообразований детского возраста (около 4-8%), проблема ее лечения стоит остро и на настоящий момент и является предметом многочисленных исследований как в отечественной, так и в зарубежной литературе [1-4]. Около 20% РМС первично исходит из органов мочеполовой системы, поражая преимущественно детей в возрасте от 2-4 и 15-19 лет [5]. При этом в 90% случаев при этой локализации встречается эмбриональная РМС [6]. Благодаря правильному стадированию, распределению по группам риска, внедрению риск-адаптированных программ лечения, дифференцированному подходу к локальному контролю, совершенствованию сопроводительной терапии на настоящий момент удалось в целом поднять общую выживаемости пациентов с локализованной или местно-распространенной РМС до 75-85% по сравнению с 55% в начале 70-х годов [7, 8]. Однако ряд вопросов, такие как объем хирургических вмешательств на первом этапе, интенсивность химиотерапии, объемы и сроки проведения лучевой терапии, необходимость проведения повторных операций и необходимость смены химиотерапии при выявлении резидуальных клеток опухоли остаются не до конца решенными к настоящему времени [9, 10]. Тактика в отношении резидуальной опухоли, сохраняющейся после проведения индуктивной терапии, до сих пор является предметом научной дискуссии и выявляет разницу в подходах к лечению [11, 12]. После проведенного лечения интерпретация гистологической картины с целью выявления активных клеток опухоли затруднена [13]. В ходе химио-лучевого воздействия в опухоли появляются зрелые рабдомиобласты с крайне низким, если вообще имеющим место быть, потенциалом к малигнизации [14-16]. Таким образом, при продолжении лечения с использованием агрессивной локальной терапии в одних случаях мы сталкиваемся с перелечиванием пациентов и их неоправданной инвалидизацией, а с другой стороны, отсутствие лечения при живой опухоли приводит к ухудшению результатов лечения и гибели больных.

Эта дилемма отразилась в двух стратегически различных подходах к лечению РМС. Раннее проведение лучевой терапии, базируясь на первичной распространенности опухоли, не зависимо от ответа на лечение позволяет добиваться наивысших на данный момент показателей бессобытийной (БСВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости по данным североамериканской группы COG. В то время как программы Международного общества детской онкологии (SIOP) делают акцент на противорецидивную химиотерапию и лучевую терапию, проводимую в зависимости от ответа первичной опухоли на индукцию, часто только после неудачи лечения первичной опухоли. Таким образом, SIOP стремится к минимизации побочных эффектов хирургического вмешательства и лучевой терапии в протоколах ММТ. При этом, несмотря на то, что БСВ у пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты выше в программах COG (79% COG против 64% SIOP), общая выживаемость сравнима и достоверно не отличается (86% COG против 80% SIOP) [14], что свидетельствует о том, что при более щадящем подходе к лечению первичной локализованной РМС часть рецидивировавших больных может быть полностью излечена с применением в последующем более агрессивных программ, но при этом в целом снижается частота и риск возникновения побочных эффектов в группе в целом. Более того, БСВ была полностью эквивалентна в программах COG и SIOP, если анализировались выделенные группы пациентов, сравнимые и по размеру первичной опухоли и стадии заболевания [14]. Стандартизация групп имеет большое практическое значение для понимания преимуществ и недостатков в подходах у различных кооперативных групп, занимающихся лечением РМС, т.к. нет единого подхода к стадированию и распределению пациентов по группам риска [5, 19] (Таблица 1). Обе группы используют систему классификации TNM, но группа COG еще разделяет пациентов на группы низкого, промежуточного и высокого риска (Таблица 2). Например, пациенты с локализованной РМС мочевого пузыря и простаты всегда относят в группу промежуточного риска, учитывая неблагоприятную локализацию, а большинство из них распределяются в

III клиническую группу, учитывая низкий процент макроскопически, а тем более, микроскопически радикальных операций [5].

Таблица 1 – Классификация РМС по TNM и распределение опухоли по стадиям в группах COG и SIOP

Стадирование	Параметры
TNM классификация	
T1	• опухоль ограничена органом, из которого исходит: (a) ≤5 см, (b) >5 см. • распространение на окружающие ткани или органы, а- ≤ 5 см в наибольшем измерении, b- ≥ 5 см в наибольшем измерении • региональные узлы не вовлечены, • региональные узлы клинически вовлечены в процесс • нет данных о поражении лимфатических узлов. • нет отдаленных метастазов • отдаленные метастазы присутствуют
T2	
N0	
N1	
Nx	
M0	
M1	
Стадирование РМС по SIOP	
Стадия I	T1, N0, M0
Стадия II	T2, N0, M0
Стадия III	T1 или T2, N1, M0
Стадия IV	Любые T и N, M1
Стадирование РМС по COG (IRSG)	
Стадия I	орбита, МПС (искл.мочевой пузырь/простата), голова/шея (искл. параменингеальная), T1, T2, N0, N1, Nx, M0
Стадия II	
Стадия III	
Стадия IV	

Химиотерапия хотя и различается по набору препаратов и длительности проведения между группами COG и SIOP, различия эти не носят принципиального характера. Так в случае, группы промежуточного риска, COG (протокол IRS-IV) использует комбинацию винкристин, актиномицин Д и

циклофосфамид (VAC) в качестве стандартного режима, в то время как группа SIOP (протокол MMT-95) предпочитает курсы с ифосфамидом (IVA), иногда с включением антрациклинов (VAIA). При этом, длительность программы составляет 43 недели и лучевая терапия проводится на 9 неделе от начала лечения, тогда как, в протоколе MMT-95 длительность терапии для больных с РМС мочевого пузыря и простаты (как аналог группы промежуточного риска в COG) составляет 27 недель с отсроченной лучевой терапии с 18 недели лечения [20, 21]. Разница более заметна в подходах к локализованным стадиям (T1, T2, N0) эмбриональной РМС с локализацией первичной опухоли паратестикулярно или исходящей из влагалища и шейки матки. По классификации COG подавляющее большинство пациентов относятся к низкому риску и получают терапию винкристином и актиномицином Д (VA) в течение 32 недель, с обязательной лучевой терапией в самом начале программы лечения. Тогда как в группе SIOP часть пациентов с T1N0M0 получают только курсы VA в течение 9 недель, а пациенты с T2 и T3N0M0 химиотерапию тремя или даже 6 препаратами в течение 27 недель с лучевой терапией на 18 неделе, которая проводится в зависимости от ответа на индукцию и от возраста пациентов.

В историческом аспекте первые протоколы IRS-I, предусматривавшие радикальное хирургическое удаление РМС мочевого пузыря и простаты с последующей химиотерапией, позволили достичь ОВ в 78% (22). Начиная с 70-х годов исследования предшественницы COG, Кооперированной группы по изучению рабдомиосаркомы (IRGS), и SIOP сосредоточились на исследованиях режимов химиотерапии и лучевой терапии, с целью уменьшить количество радикальных цистэктомий и добиться максимального сохранения функции мочевого пузыря. Проведение предоперационной химиотерапии или лучевой терапии на 16 неделе от начала лечения позволило добиться 70% ОВ в исследованиях IRS-II по сравнению с 63% в IRS-I ($p=0,01$). Однако, БСВ снизилась с 70% до 52% ($p>0,05$) и удалось сохранить мочевой пузырь только в 22% случаев [19]. Среди пациентов с макроскопически полной резекцией локализованной эмбриональной РМС (группа II) добавление в терапии VA

циклофосфана не привело к увеличению ОВ и БРВ (88% против 79%, и 69% против 74%, $p=0,17$ и $p=0,83$, в группах VA и VAC, соответственно), что дало возможность объединить пациентов групп I и II в группу низкого риска в последующих протоколах и дезэскалировать терапию [20]. Изначально доза лучевой терапии в протоколе IRS-II составляла 25 Гр, однако в процессе исследования была увеличена до 40-45 Гр в связи с неудовлетворительным клиническим ответом [23]. В исследовании IRS-III удалось достичь 60% сохранения функции мочевого пузыря и БСВ у пациентов с III стадией опухоли в 72% на фоне интенсификации химиотерапии. При этом лучевая терапия проводилась с 20 недели лечения [24]. Дальнейшее увеличение курсовой дозы циклофосфида до 2200 мг/м^2 в IRS-IV привело к росту 3-х летней БСВ у пациентов с РМС мочеполовой системы благоприятных локализаций до 92%, однако достоверно не увеличило БСВ у больных с РМС мочевого пузыря и простаты, которая осталась на уровне 75%, несмотря на то, что доза лучевой терапии, проводимой с 9 недели, была максимальной по сравнению с предыдущими программами и составила 50-59 Гр [8, 20, 25].

Протокол немецкой группы, занимающейся изучением мягкотканых сарком, CWS-86 включавший в себя химиотерапию с антрациклинами (VAIA), позволил добиться 5 летней БСВ у пациентов I-III стадий в 70%. При этом, в группе пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты III стадии БСВ составила 66% (26). Результаты БСВ значительно разнились в этой группе пациентов в зависимости от размеров первичной опухоли, так при опухолях $< 5 \text{ см}$ БСВ составила 77% против 54% в группе с размерами первичной опухоли $> 5 \text{ см}$ при хорошем ответе на индуктивную химиотерапию (редукции объема более $2/3$) в обеих группах. Лучевая терапия в CWS-86 проводилась на 10 недели от начала терапии в дозе 32 Гр, если опухоль сокращалась на $2/3$ и более, и в дозе 54 Гр если сокращение составило $> 1/3$, но менее $2/3$ от первичного объема. В другом европейском протоколе SIOP MMT-84 у пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты была достигнута 5-летняя ОВ и БСВ 79% и 64%, соответственно, используя химиотерапию IVA и отсроченную лучевую терапию, проводимую после 6

индуктивных курсов (18 недель) [27]. Последующий протокол SIOP MMT-89 позволил сохранить ОВ и БСВ на прежнем уровне (ОВ 80%, БСВ 64%) в этой группе больных, при существенном сокращении объема и частоты локальной терапии (удалось уменьшить дозу лучевой терапии и избежать калечащих операций у 58% первичных пациентов). Например, оперативное вмешательство проводилось только, если сокращение опухоли после 2 курсов индуктивной химиотерапии составляло менее 50%. Упор в протоколе MMT-89 делался на вторую линию терапии при прогрессии и рецидиве [28]. Добавление к индуктивной терапии IVA дополнительных 3 химиопрепаратов (карбоплатина, этопозид и эпирубицина) в протоколе MMT-95 при сохранении щадящего подхода к локальной терапии не привело к улучшению результатов терапии у пациентов с РМС мочевого пузыря, неблагоприятной локализации. ОВ и БСВ составили 82% и 67%, соответственно [21]. Несмотря на данные об эффективности топотекана у пациентов с рецидивами РМС, добавление этого препарата к терапии VA (курс VAT) в протоколе для РМС промежуточного риска D9803, так же не увеличило достоверно выживаемость по сравнению с терапией VAC. Четырехлетняя БСВ пациентов с эмбриональной РМС составила 76% в группе VAC против 73% в группе VTC/VAC, $p=0,7$ [29]. Таким образом, результаты приведенных выше исследований свидетельствуют о том, что при сокращении частоты и объема оперативных вмешательств увеличивается роль лучевой терапии для обеспечения локального контроля опухоли, и интенсификация химиотерапии или введение в программу новых препаратов не оказывает влияния на результаты лечения. Однако, к настоящему времени баланс между стратегией COG, с менее интенсивной химиотерапией, но более агрессивным подходом к лучевой терапии, обеспечивающей низкий процент локальных рецидивов, но высокую частоту отдаленных побочных эффектов, и стратегией SIOP, опирающейся на интенсификацию химиотерапии и минимизацию лучевой терапии, с высоким риском рецидива, но дающей большие шансы на излечение с применением противорецидивных программ, еще не найден [30]

Современные программы лечения РМС МПС предусматривают различный объем оперативного вмешательства в зависимости от локализации первичной опухоли. При РМС мочевого пузыря, простаты, а также влагалища и шейки/тела матки, проводится, по возможности, органосохранное лечение на первом этапе с расширением объема операций при необходимости повторного вмешательства, когда после индуктивной терапии сохраняется резидуальный объем [31]. При паратестикулярной РМС на первом этапе проводится радикальная орхофуникулоэктомия паховым доступом с высоким иссечением семенного канатика [12, 32, 33]. Анализ пациентов с РМС мочевого пузыря и предстательной железы, пролеченных в протоколах COG IRS, SIOP MMT, немецкой и итальянских кооперированных группах с 1979 по 1998 гг., показал, что в 50% случаев пациентам была выполнена только биопсия опухоли, в 30% частичная цистэктомия и только 20% пациентов подверглись радикальной цистэктомии на одном из этапов лечения [34]. При этом, радикальная цистэктомия проводилась в большинстве случаев только при повторных операциях, когда, несмотря на агрессивную химиотерапию и лучевую терапию, наблюдался рост первичной опухоли между 15 и 30 неделями лечения, а частичная цистэктомия с границей в 2-3 см здоровых тканей была невозможной. Как правило, в процессе радикальной цистэктомии удаляются и все подозрительные ретроперитонеальные лимфатические узлы. Решение вопроса об одномоментной пластике мочевого пузыря из сегмента толстой кишки принимается в зависимости от объема и дозы предшествующей лучевой терапии с учетом состояния окружающих тканей. В случае невозможности сформировать резервуар, может быть проведена везикостомия или уреторостомия [35]. Не рекомендовано проводить простатэктомию в связи с невозможностью достичь радикальности подобной операции, высокой частотой побочных эффектов и низкой ее эффективностью в плане локального контроля опухоли [36].

Как уже было отмечено выше, имеются существенные различия между североамериканскими и европейскими протоколами в отношении лучевой терапии. Если SIOP стремится уменьшить дозу и объем лучевой терапии в

зависимости от полноты ответа опухоли на индуктивное лечение, то группа COG предлагает проводить ее, опираясь на объем первичной опухоли и клиническую группу вне зависимости от эффекта лечения. Тактика COG обуславливает высокую безрецидивную и бессобытийную выживаемость, но сопровождается достоверно большей частотой возникновения побочных эффектов. Особенно это касается девочек в возрасте <3 лет с РМС матки и влагалища. Несмотря на высокие показатели БСВ и ОВ проводимая лучевая терапия является причиной высокой частоты возникновения побочных эффектов и инвалидизации пациентов [37]. В последних программах COG D9602 и ARST0331 сделана попытка минимизировать частоту побочных эффектов в этой группе больных путем отмены или сокращения дозы лучевой терапии у девочек в клинических группах II и III, если повторные биопсии, проводимые в процессе индуктивной терапии, демонстрировали отсутствие опухолевых клеток в материале. Протокол COG D9602 для лечения эмбриональной РМС низкого риска предусматривает снижение дозы лучевой терапии для группы пациентов IIa с 41 до 36 Гр, и отказ от ее проведения в клинической группе I (с макроскопически радикально удаленной опухолью), с рандомизацией групп А (химиотерапия VA) и В (химиотерапия VAC) [38]. Предусмотрено так же снижение дозы лучевой терапии с 59 Гр в IRS IV до 50 Гр для пациентов III клинической группы независимо от группы риска. При этом лучевая терапия начинается очень рано, на 3 неделе лечения вместе с первым курсом химиотерапии. Предполагалось, что раннее начало лучевой терапии может изменить результаты первичного лечения и повысить БРВ и БСВ, несмотря на снижение дозы и дифференцированный подход в зависимости от радикальности первичной операции, по сравнению, например, с результатами ММТ-89, где отказ от проведения локального контроля после радикальной операции и снижение дозы лучевой терапии до 45 Гр в случае хорошего ответа на индуктивную химиотерапию, не привели к уменьшению частоты локальных рецидивов [28]. При этом лучевая терапия в ММТ-89 начиналась на 18 неделе от начала лечения, что, возможно, приводило к снижению ее эффективности в связи с развитием резистентности части

опухолевых клонов на фоне ранее проведенного лечения [19]. Однако, как в D9602, так и в ARST0331 отмечен высокий риск локальных рецидивов (43% в первые 2 года) и низкая 2-летняя БСВ, составившая всего 43% [39, 40]. Комбинированный анализ результатов IRS-IV, SIOP MMT-84, SIOP MMT-89, итальянской кооперированной группы ICG RMS-79 и ICG RMS-88, немецкой кооперированной группы по лечению мягкотканых сарком CWS-91 позволяют сделать следующие выводы: во-первых, результаты лечения достоверно коррелируют со стадией опухоли, размерами, гистологией, во-вторых, отсутствие в программе первичного лечения лучевой терапии снижает БРВ и БСВ, но не сказывается на ОВ [18]. Обобщенная 5-летняя ОВ и БСВ составили 84% и 75%, соответственно. При этом в IRS/CWS протоколах 85% получили лучевую терапию в рамках первичного лечения, тогда как в SIOP/ICG этот процент был значительно ниже и составил 48%. Что касается рецидивов, то 88% их диагностированы в первые 3 года, из них локальных рецидивов 60%, рецидивов в региональных лимфатических узлах 9% и метастатических 25% [18]. Если на БСВ независимо оказывают влияние как стадия опухоли, так и первоначальный размер опухоли, то ОВ коррелирует только с размером опухоли. БСВ у пациентов с T1 РМС составляет 81% против 69% при стадии T2, и 85% против 70% при первичных опухолях < 5 см и ≥ 5 см ($p=0,006$ и $p=0,002$, соответственно). При этом опухоли ≥ 5 см имеют риск худшей ОВ в 2,4 раза выше, чем РМС меньшего размера. В связи с этим, остро стоит проблема сравнения результатов лечения между различными кооперативными группами. Так в исследованиях SIOP и CWS значимо больше пациентов со стадией T2 и размерами ≥ 5 см, тогда как в группах IRS и ICG преобладают пациенты с T1 стадиями и опухолями < 5 см. При этом разница в ОВ между группами не достигает значимой, свидетельствуя о том, что отсутствие инициальной лучевой терапии в SIOP/ICG не влияет на этот показатель [18].

В исследованиях немецкой кооперативной группы CWS-96 была сохранена терапия IVA для пациентов стандартного риска с поражением мочевого пузыря и простаты, и добавлены курсы доксорубицина с карбоплатином и этопозидом для

пациентов высокого риска [41]. Пациенты младше 1 года не получали лучевую терапию. А у пациентов младше 3 лет, но старше 1 года, доза лучевой терапии была снижена до 32 Гр. Остальные пациенты с плохим ответом на лечение получали 45 Гр, что составляло дозу на 18-27 Гр ниже, чем в IRS-IV. При сравнении группы пациентов с первичной микроскопически или макроскопически полной резекцией, получивших только химиотерапию с/без лучевой терапией, БСВ была выше, чем у пациентов с большой резидуальной опухолью после первичной операции, получивших химиотерапию и лучевую терапию (БСВ 84%, 82,3% и 75% против 38,5%, $p=0,031$). Та же тенденция наблюдалась при анализе ОВ (ОВ 84%, 87,8% и 87,5% против 39,9%, $p=0,027$) [38]. Несмотря на то, что исследование CWS-96 не ставило вопрос сравнения эффективности лучевой терапии против оперативного контроля, низкая ОВ и БСВ пациентов с большой резидуальной опухолью после первичного оперативного вмешательства, свидетельствует о том, что лучевая терапия не может адекватно заменить радикальное оперативное вмешательство в начале лечения. Остается не выясненным вопрос, может ли лучевая терапия в больших дозах или агрессивная хирургическая тактика при повторных операциях улучшить прогноз данной группы пациентов и поднять ОВ до 80% [38, 39].

Применение брахитерапии у пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты не являлось стандартом ни в одном из исследований, прежде всего из опасения неравномерности дозы облучения в массиве опухоли. Она чаще всего применялась в дополнение к наружному облучению и в случае парциальной простатэктомии. В литературе опубликована серия из 26 тщательно селектированных пациентов с РМС простаты, которым проводилась брахитерапия с использованием уретрального катетера в суммарной дозе 60 Гр (10 Гр/день), после уретросохраняющих частичных цистэктомий или простатэктомий [40]. Из 26 пациентов 24 были живы со средним сроком наблюдения 4 года. Дневное недержание мочи имело место у 1 из 7 мальчиков в возрасте 4-6 лет и у 2 из 11 в возрасте >6 лет. Большинство из них имели минимальные нарушения уродинамики.

Отдельного рассмотрения заслуживают результаты лечения и тактика в отношении пациентов с резидуальными опухолевыми массами после индуктивной терапии. В IRS-III исследований при сохранении резидуальной опухоли после 15 недели от начала лечения проводилась повторная операция («second look»), тогда как в протоколах SIOP «second look» вмешательство было заменено лучевой терапией, проводимой на 18 неделе [8, 27]. В протоколе IRS-IV проведение повторной операции было отложено до 46-47 недели и сделана ставка на интенсификацию химиотерапии и лучевую терапию. Всего в IRS-IV было повторно прооперировано 73 из 161 включенных пациентов III клинической группы (45%). При повторных операциях в эти сроки у пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты, которые достоверно чаще подвергались «second look» вмешательствам, чем пациенты с другой локализацией РМС, в 33% (9/27) случаев обнаруживались опухолевые клетки [45]. При этом 5-летняя ОВ среди всех 27 пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты составила 89% не зависимо от результатов повторной операции. Среди всех повторно оперированных 73 пациентов ОВ составила 89% у пациентов без живых опухолевых клеток против 67% у пациентов с наличием живых клеток опухоли при статистически незначимой разнице между группами ($p=0,2$). Разница в БСВ между этими группами была пограничной в статистическом анализе (БСВ 81% против 53%, $p=0,05$), что может быть объяснено малым числом наблюдений. Так же не было отмечено значимой разницы в ОВ и БСВ среди пациентов III клинической группы, получивших и не получивших повторные операции [45]. Отсутствие статистически значимых различий, может быть объяснено фактом проведения повторных операций после окончания химиотерапии и проведения лучевой терапии в полном объеме. Как уже отмечалось выше, патоморфолог в подобных случаях часто затрудняется с оценкой не только жизнеспособности, но и самого факта наличия клеток РМС, путая их с рабдомиобластами [13-15]. Возможно, что данные, полученные в будущем при анализе протокола IRS-V, где повторная операция у пациентов III клинической группой предполагается после начального этапа химиотерапии, перед лучевой терапией, позволят прояснить значимость

обнаружения живых клеток РМС в резидуальной опухоли и их влияние на ОВ и БСВ (46). В рамках обсуждения времени, места и целесообразности повторных операций следует упомянуть роль современных методов диагностики, таких как ФДГ-ПЭТ-КТ. Опубликована небольшая серия из 13 пациентов, где было показано, что ФДГ-ПЭТ-КТ более чувствительный метод диагностики, как для первичных опухолей, так и для определения поражения лимфатических узлов, по сравнению с МРТ, КТ и сканированием костной системы с препаратами технеция [45]. Подобные результаты позволяют надеяться на то, что можно будет избежать ряд повторных операций при сохранении резидуальной массы, но при отсутствии в ней метаболической активности, что приведет к уменьшению серьезных побочных эффектов. Однако требуются дополнительные широкие исследования в этой области.

Подводя итог, следует отметить, что, во-первых, для получения высоких показателей излечения пациентов с локализованной РМС МПС необходимо их четкое распределение и лечение в зависимости от полноты первичного хирургического вмешательства (клинических групп), размера опухоли, локализации, стадий и групп риска согласно современным критериям. Во-вторых, нет необходимости перелечивать пациентов низкой группы риска, включая в химиотерапевтические схемы дополнительные препараты и удлиняя продолжительность лечения. Химиотерапия VA обеспечивает 87-90% БСВ и 95%-97% ОВ в этой группе пациентов. При этом лучевая терапия требуется только для небольшого числа (не более 8-10%) пациентов с резидуальными опухолями. Более того, уменьшение дозы ЛТ у пациентов группы IIa, низкого риска до 36 Гр, не привело к увеличению рецидивов [35]. В-третьих, целесообразно интенсифицировать химиотерапию для пациентов группы промежуточного риска с тем, чтобы доза циклофосфана составляла не менее 2000 мг/м²/курс или эквивалентную дозу по ифосфамиду. И нецелесообразно добавлять к схеме лечения дополнительные препараты при наличии выраженного клинического и радиологического ответа на индуктивную терапию. Однако необходимо учесть, что в протоколах, опирающихся на химиотерапию в ущерб радикальным

операциям и лучевой терапии, типа SIOP MMT, отмечается высокий процент рецидивов и БСВ не превышает 70%, хотя ОВ и составляет 80% и более. Большинство пациентов с локализованной РМС мочевого пузыря и простаты относятся к стадиям II и III по классификации SIOP и стадии III по классификации COG. В этой группе пациентов отмечается тенденция к худшей ОВ и БСВ больных с размерами первичной опухоли > 5 см. Соответственно, исследования, направленные на дезэскалацию химиотерапии, должны проводиться у этих больных только при первичной РМС размерами < 5 см, с тем, чтобы определить минимально необходимый объем лечения. Для больших опухолей на момент диагноза (>5 см) целесообразно применять более агрессивную локальную терапию. В-четвертых, у пациентов с РМС мочевого пузыря возможность ограничиться частичной цистэктомией определяется локализацией первичной опухоли. При локализации РМС в области треугольника сокращение опухоли менее, чем на $1/3$ в процессе индуктивной химиотерапии и лучевой терапии, чаще всего не позволяет выполнить некалечащую операцию и не гарантирует сохранность функции мочевого пузыря. Если хирургические требования в протоколе подразумевают снижение частоты радикальных цистэктомий $<20\%$, то необходимо предусматривать интенсификацию химиотерапии и лучевой терапии в подобных программах лечения РМС МПС. Хотя и нет необходимости возвращаться к агрессивной хирургической тактике у всех пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты. Радикальные цистэктомии целесообразно проводить только в случае больших опухолей шейки мочевого пузыря (>5 см) при их минимальном ответе на химиотерапию ($<1/3$ сокращения по объему). В-пятых, с целью предотвращения развития химиорезистентности опухоли, видится необходимым проводить повторные операции на 18-22 неделях от начала лечения при сохранении резидуальной опухолевой массы и интенсифицировать лечение при обнаружении живых клеток РМС в удаленном образце. В этом случае следует не только изменять схемы химиотерапии, но и применять более агрессивную хирургическую тактику и максимально возможные дозы и объемы лучевой терапии. Подобное заключение подтверждается анализом результатов

исследования CWS-96, где проведение операций "second look" на 16-18 недели протокола позволило добиться 5-летней БСВ 82% в группе пациентов с радикально проведенными повторными вмешательствами [40].

Распределение по клиническим группам и группам риска, более агрессивная тактика в отношении локализованной и местнораспространенной РМС, применяемая североамериканской группой COG, с коррекцией времени проведения повторных операций, кажется нам оптимальной для применения в условиях современной системы онкологической помощи детям в Российской Федерации. Для решения вышеперечисленных задач нами проанализированы результаты лечения детей с эмбриональной РМС мочеполовой системы, распределенных ретроспективно по современным группам риска и клиническим группам в зависимости от полноты первичной операции. Акценты в работе сделаны на необходимость правильного распределения пациентов с РМС мочеполовой системы по группам риска с учетом современных представлений в детской онкологии, правильного выбора тактики лечения, позволяющей избежать применения недостаточной или, наоборот, избыточной терапии без ухудшения выживаемости и увеличения риска рецидива. Также рассмотрены вопросы объема оперативных вмешательств в зависимости от локализации первичной опухоли, место повторных операций типа "second look", сроки начала лучевой терапии и их влияние на общую и безрецидивную выживаемость.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 86 пациентов в возрасте до 18 лет с локализованной эмбриональной рабдомиосаркомой (РМС) мочеполовой системы, получавшие лечение или находящимися под наблюдением в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2000 по 2016 гг. В исследование вошли пациенты из групп низкого и промежуточного риска согласно критериям Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG). В группу низкого риска вошло 63 (73%) пациентов, в группу промежуточного риска 23 (27%) пациентов. Подробно характеристика пациентов, вошедших в исследование представлена в таблице 4.

Лечение пациентов из групп низкого и промежуточного риска (стратифицированных на основании критериев IRSG) проводилось по различным клиническим протоколам, предназначенных для терапии мягкотканых сарком. В большинстве случаев применялись программы терапии на базе американских (IRS), европейских (SIOP или CWS-10), а также российских (ДОРМС-6) протоколов. Лучевая терапия проводилась в сроки от 2,5 до 6 месяцев от момента постановки диагноза в вариантах дистанционной гамматерапии (ДГТ) или внутриместной лучевой терапии (ВП).

Пациенты группы высокого риска не были включены в исследование.

Критериями включения в анализ являлись:

- Наличие морфологически подтвержденного диагноза первичной эмбриональной РМС (и ее вариантов) мочеполовой системы с первичной опухолью, исходящей из мочевого пузыря, предстательной железы, влагалища, матки/шейки матки, тканей паратестикулярной области.
- Отсутствие отдаленных метастазов (TxNxM0 по классификации TNM),
- Возраст пациента от 0 до 18 лет,
- Возможность распределения на основании представленной медицинской документации по стадиям, клиническим группам и группам риска.

- Наличие информированного согласия на проведение лечения, подписанного полномочным представителем несовершеннолетнего.

В группе пациентов с низким и промежуточным риском сравнительный анализ с предыдущими программами не проводился, в связи с отсутствием доступных для анализа данных по стадиям, клиническим группам и группам риска, а также из-за бессистемной и вариабельной терапии у пациентов, получавших лечение в 80-90х годах XX века.

Все протоколы лечения, проанализированные в данной работе, опирались на риск-адаптированную терапию в зависимости от локализации первичной опухоли, ее распространенности (стадирование по TNM классификации для РМС) и объема хирургического вмешательства (клиническая группа). В работу были включены только пациенты с эмбриональной и ботриоидной РМС. Программы отличались по набору химиопрепаратов и по времени начала лучевой терапии, что также явилось основой для статистического анализа в данной диссертации.

В анализ, проведенный в работе, включено 86 пациентов (51 мальчиков и 35 девочек), средний возраст на момент постановки диагноза составил 8,4 года (0,7-17 лет). Пятьдесят девять больных были младше 10 лет (69%) на момент постановки диагноза. Распределение по группам риска осуществлялось на базе критериев TNM, IRSG и COG (табл. 3). Критериями включения в группу риска являлись:

- ***Группа низкого риска***
 - стадия 1 —пациенты с эмбриональной РМС, независимо от объема первичного оперативного вмешательства и наличия региональных метастазов в лимфатических узлах;
 - стадии 2 и 3 — все пациенты с эмбриональной РМС, которым было проведено микроскопически полное удаление первичной опухоли или первичная опухоль была удалена макроскопически радикально, но имеются опухолевые клетки по краю резекции и/или поражение региональных лимфатических узлов;

- **Группа промежуточного риска**

➤ стадии 2 и 3 — все пациенты с эмбриональной РМС, которым было проведено макроскопически неполное удаление первичной опухоли независимо от наличия или отсутствия поражения региональных лимфатических узлов.

Подробно взаимоотношение стадий опухолевого процесса, клинических групп, классификации РМС по TNM рассмотрено в таблицах 2-4.

Таблица 2 – Клиническое стадирование в зависимости от критериев классификации TNM и локализации опухоли

Стадия	Локализация	T	Размер	N
1	Паратестикулярная шейка матки, матка, влагалище	T1, T2	a или b	N0, N1, Nx
2	Мочевой пузырь, простата	T1, T2	a	N0, Nx
3	Мочевой пузырь, простата	T1, T2	a	N1
			b	N0, N1, Nx

T1- опухоль ограничена органом и тканью в котором возникла (ограничена анатомическим участком происхождения), T2- распространение на окружающие ткани или органы, a- ≤ 5 см в наибольшем измерении, b- ≥ 5 см в наибольшем измерении, N0- региональные узлы не вовлечены, N1- региональные узлы клинически вовлечены в процесс, Nx- нет данных о поражении лимфатических узлов.

Таблица 3 – Распределение по клиническим группам для локализованной РМС

Группа	Критерии
I	Локализованная первичная опухоль удалена микроскопически радикально, нет метастазов в регионарные л/узлы (гистологически).
Ia	• Ограничена органом или мышцей, из которой она развивается.
Ib	• Инфильтрировала окружающие ткани, за пределы органа или мышцы, из которой она исходит

II		Локализованная первичная опухоль, удаленная макроскопически радикально, но с микроскопически выявленными опухолевыми клетками по краю резекции, (дополнительная резекция, чтобы достигнуть радикальности, невозможна) или имеется поражение регионарных л/у
	IIa	• опухоль удалена микроскопически не радикально, поражения регионарных л/у нет)
	IIb	• опухоль удалена микроскопически радикально, но имеется поражение регионарных л/у, которые удалены
	IIc	• опухоль удалена микроскопически не радикально, имеется поражение регионарных л/у, которые удалены
III		Макроскопически неполное удаление первичной опухоли и/или регионарных л/у
	IIIa	• Биопсия
	IIIb	• Резекция >50% опухоли

Таблица 4 – Распределение локализованной эмбриональной РМС мочеполовой системы по группам риска в зависимости от стадии и клинической группы (согласно рекомендациям COG)

	Стадия	Клиническая группа	Возраст
Низкий риск	1	I, II, III	любой
	2, 3	I, II	любой
Промежуточный риск	2, 3	III	любой

Согласно вышеизложенным критериям в исследование включено 46 (53%) пациентов с 1 стадией РМС, 18 (21%) со второй стадией и у 22 (26%) пациентов диагностирована 3 стадия РМС (Таблица 5 и Рисунок 1).

Таблицы 5 – Характеристика пациентов с эмбриональной РМС мочеполовой системы

Показатели	Параметры
Всего пациентов	86
Пол	
Мальчики	51 (59%)
Девочки	35 (41%)
Возраст (средний, лет)	8,4 (0,7-17)
≤ 10 лет	59 (69%)
>10 лет	27 (31%)
Локализация	
Влагалище/шейка матки	23 (27%)
Мочевой пузырь/простата	38 (44%)
Паратестикулярная	25 (29%)
Стадии	
1	46 (53%)
2	18 (21%)
3	22 (26%)
Клинические группы	
I	17 (20%)
II	33 (38%)
III	36 (42%)
TNM	
T1aN0M0	13 (15 %)
T1aN1M0	2 (2%)
T1bN0M0	11 (13%)
T1bN1M0	4 (5%)
T2aN0M0	17 (20%)
T2aN1M0	5 (6%)
T2bN0M0	22 (25%)
T2bN1M0	12 (14%)
Группы риска	
Низкого риска	63 (73%)
Промежуточного риска	23 (27%)
Объем опухоли (см ³)	67,9 (17-220)

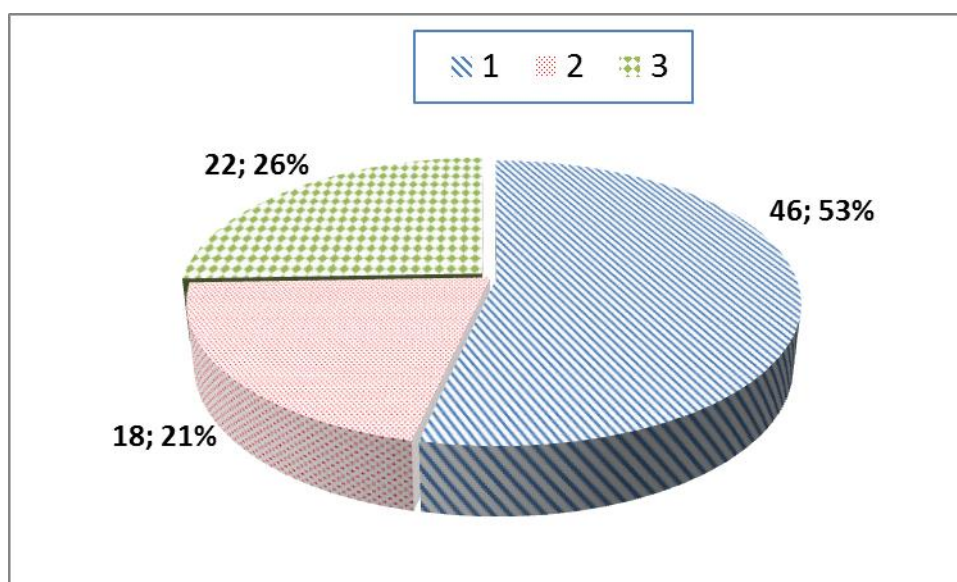


Рисунок 1 - Распределение пациентов по стадиям локализованной РМС МПС

По клиническим группам больные в работе распределялись следующим образом: I группа – 17 (20%) больных, II группа – 33 (38%) больных и III группа – 36 (42%) больных (Рисунок 2). Следует отметить, что распределение по стадиям и клиническим группам в нашей работе соответствовало данным, представленным в отечественных и зарубежных публикациях. Больше, чем в половине случаев опухоль распространялась на окружающие ткани и органы (стадия T2 по классификации TNM).

Так в 25% случаях (n=22 больных) речь шла о стадии T2bN0M0, в 20% (n=17) о стадии T2aN0M0, в 14% (n=12) о стадии T2bN1M0 и в 6% (n=5) о стадии T2aN1M0. Только в 35% (n=30) первичная опухоль была ограничена органом, откуда она происходила. Стадия T1aN0M0 диагностирована у 13 пациентов (15%), T1aN1M0 у 2 (2%), T1bN0M0 у 11 (13%) и T1bN1M0 у 4 (5%) пациентов. Региональные метастазы были гистологически доказаны у 23 пациентов (27%). В 2 случаях (2%) речь шла о стадии T1aN1M0, в 4 случаях (5%) о стадии T1bN1M0, в 5 случаях (6%) о стадии T2aN1M0 и в 12 случаях (14%) о стадии T2bN1M0.

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

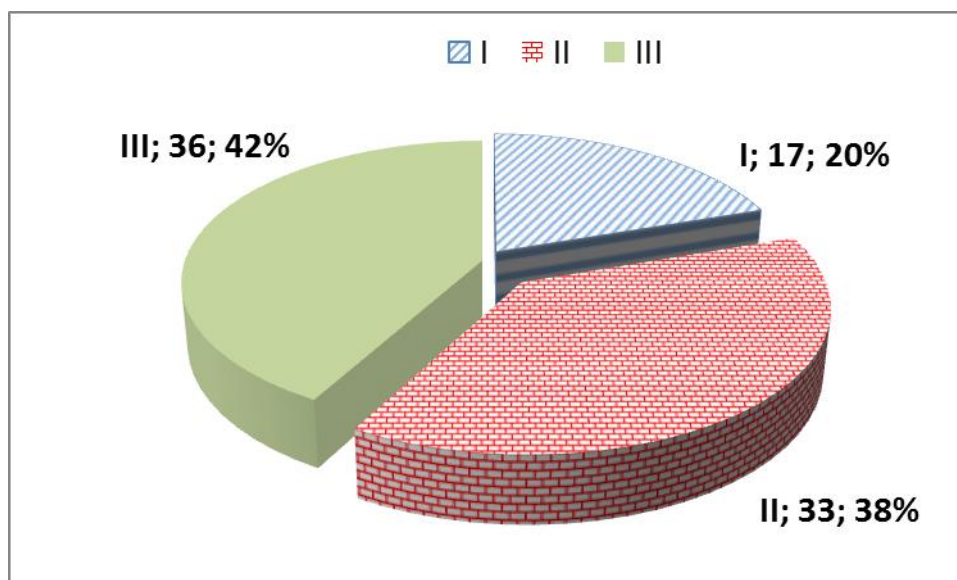


Рисунок 2 – Распределение пациентов с локализованной РМС МПС по клиническим группам (в зависимости от объема первичного хирургического вмешательства)

2.1. Распределение пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли

В связи с тем, что стадирование, схема и длительность, подходы к лечению, а также прогноз заболевания по данным литературных источников отличается в зависимости от локализации первичной опухоли, нами было выделено 3 группы пациентов для проведения анализа – группа пациентов с поражением влагалища и шейки/тела матки (группа В_ШМ), группа пациентов с поражением мочевого пузыря и предстательной железы (группа МП_П) и группа пациентов с поражением паратестикулярной области (ПТ). Наиболее часто первичная опухоль исходила из мочевого пузыря или предстательной железы (n=38 (44%) пациентов), у 21 (24%) пациента опухоль локализовалась во влагалище, у 2 (3%) в шейке матки, у 25 (29%) пациентов паратестикулярно (Рисунок 3). Подробно данные по характеристике пациентов приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли

Показатели/группы	Влагалище/шейка матки	Мочевой пузырь/простата	Паратестикулярная	Всего
	<i>В_ШМ</i>	<i>МП_П</i>	<i>ПТ</i>	
Всего пациентов	23	38	25	86
Пол				
Мальчики	0	26 (68%)	25 (100%)	51
Девочки	23 (100%)	12 (32%)	0	35
Возраст (средний, лет)*	8,4 (0,7-17)	7,2 (0,9-15,5)	10 (3,4-17)	
≤ 10 лет	14 (61%)	32 (84%)	13 (52%)	59 (69%)
>10 лет	9 (39%)	6 (16%)	12 (48%)	27 (31%)
Стадии				
1	21 (91%)	-	25 (100%)	46 (53%)
2	-	18 (47%)	-	18 (21%)
3	2 (9%)	20 (53%)	-	22 (26%)
Клинические группы **				
I	3 (13%)	6 (16%)	8 (32%)	17 (20%)
II	4 (17%)	14 (37%)	15 (60%)	33 (38%)
III	16 (70%)	18 (47%)	2 (8%)	36 (42%)
Группы риска				
Низкого	21 (91%)	17 (45%)	25 (100%)	63 (73%)
Промежуточного	2 (9%)	21 (55%)	-	23 (27%)
V опухоли (см ³)\$	74 (18-142)	72 (26-220)	56 (17-111)	
t-тест	*- <i>B_ШМ</i> vs. <i>МП_П</i> $p=0,4$, <i>B_ШМ</i> vs. <i>ПТ</i> $p=0,23$, <i>МП_П</i> vs. <i>ПТ</i> $p=0,01$ #- <i>B_ШМ</i> vs. <i>МП_П</i> $p<0,001$, <i>B_ШМ</i> vs. <i>ПТ</i> $p=0,16$, <i>МП_П</i> vs. <i>ПТ</i> $p<0,001$ **- <i>B_ШМ</i> vs. <i>МП_П</i> $p=0,8$, <i>B_ШМ</i> vs. <i>ПТ</i> $p=0,053$, <i>МП_П</i> vs. <i>ПТ</i> $p=0,09$ \$- <i>B_ШМ</i> vs. <i>МП_П</i> $p=0,8$, <i>B_ШМ</i> vs. <i>ПТ</i> $p=0,048$, <i>МП_П</i> vs. <i>ПТ</i> $p<0,001$			

Характеристика пациентов группы МП_П.

В анализ в этой группе было включено 38 пациентов (26 мальчиков (68%) и 12 девочек (32%)) в среднем возрасте 7,2 (0,9-15,5) года. В 84% случаев возраст пациентов был ≤10 лет (n=32), в 16% (n=6) > 10 лет. По стадиям заболевания первичные опухоли распределялись следующим образом: 2 стадия – 18 пациентов (47%), 3 стадия – 20 пациентов (53%). Пациентов с 1 стадией в этой группе не было (Рисунок 4). У 37 пациентов отмечалось поражение мочевого пузыря и у 1

пациента - предстательной железы. Средний объем первичной опухоли составил 72 (26-220) см³.

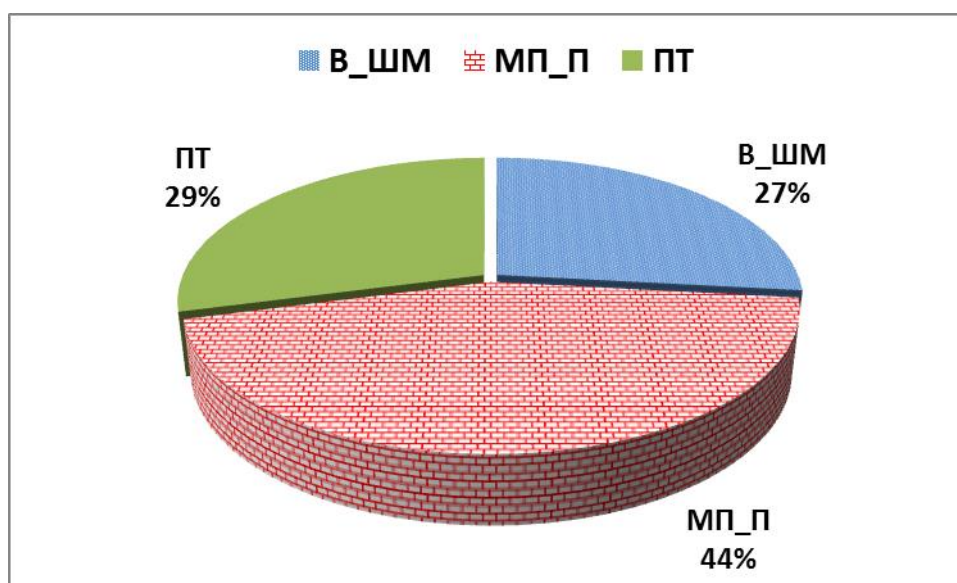


Рисунок 3 – Распределение пациентов по локализации первичной опухоли

В этой группе пациентов отмечается высокая доля первичных опухолей с выходом за пределы органа или тканей первичной локализации (стадия T2 по TNM классификации). Так в 29% случаях (n=11) речь шла о стадии T2bN0M0 и в 26% (n=10) о стадии T2aN0M0. Следующими по частоте встречаемости были пациенты с опухолями, локализованными в пределах органа, в котором возникли (стадия T1) - в 16% (n=6) стадия T1aN0M0 и в 13% (n=5) стадия T2bN0M0. Опухоли с метастазами в регионарные лимфатические узлы встречались суммарно в 16% (n=6) и распределялись следующим образом: Стадии T1aN1M0 и T1bN0M0 диагностированы у 2 пациентов (по 3%, соответственно), стадии T2aN1M0 у 2 (5%) и T2bN1M0 у 2 (5%), соответственно.

По клиническим группам распределение было следующим: I группа- 6 пациентов (16%), II группа - 14 пациентов (37%) и III группа, самая многочисленная) – 18 пациентов (47%) (Рисунок 5).

Среди пациентов группы с поражением МП_П отмечается наибольшее, по сравнению с другими локализациями, число пациентов, распределенных в группу

промежуточного риска – 55% (n=21). В группу низкого риска вошло 45% пациентов этой локализации (45%).

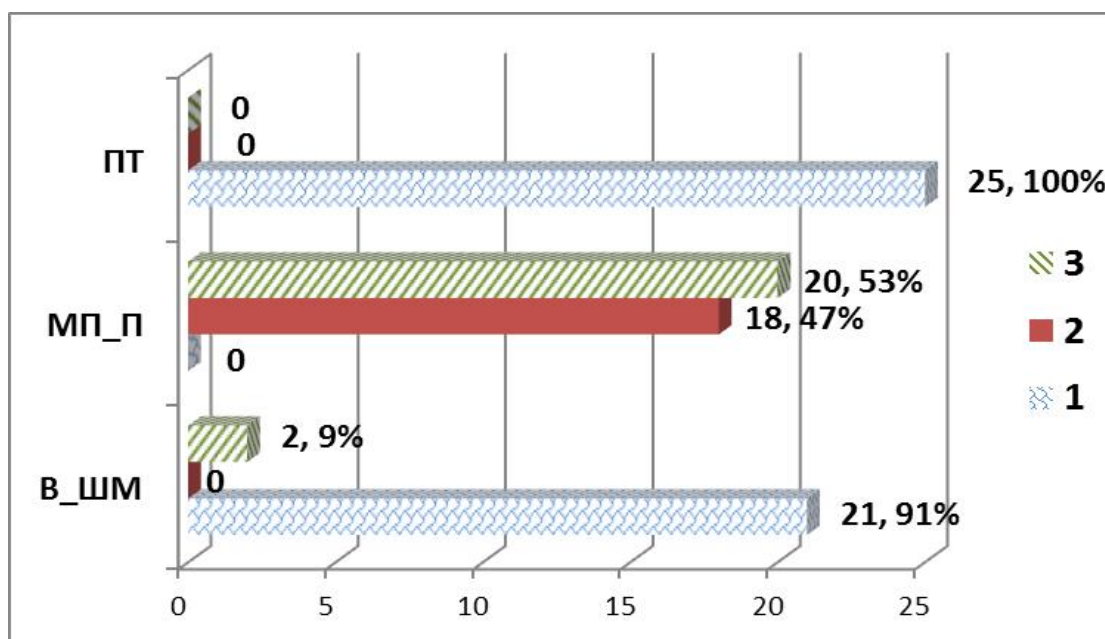


Рисунок 4 – Распределение по стадиям в зависимости от локализации первичной опухоли

Характеристика пациентов группы В_ШМ

В анализ в этой группе было включено 23 пациента (все девочки (100%)) в среднем возрасте 8,4 (0,7-17) года. В 61% случаев возраст пациентов был ≤ 10 лет (n=14), в 39% (n=9) > 10 лет. По стадиям заболевания первичные опухоли распределялись следующим образом: 1 стадия – 21 пациентка (91%), 3 стадия – 2 пациентки (9%) (обе с поражением шейки матки). Пациенток со 2 стадией в этой группе не было.

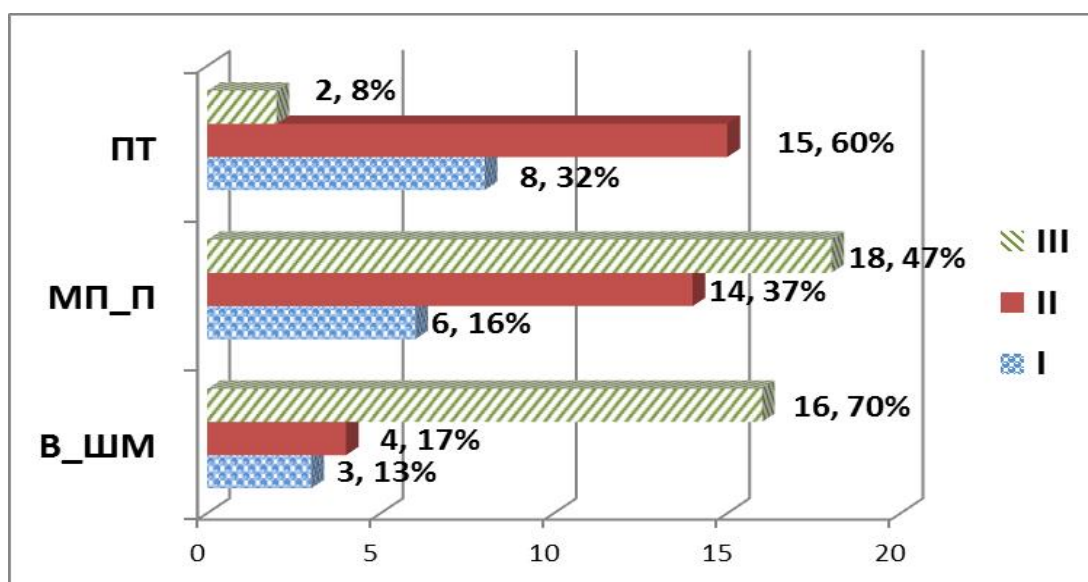


Рисунок 5 – Распределение по клиническим группам в зависимости от локализации первичной опухоли

По клиническим группам распределение было следующим: I группа- 3 пациентки (13%), II группа - 4 пациента (17%) и III группа, самая многочисленная) – 16 пациентов (70%). В 60% случаев у пациентов был выявлена первичная опухоль размерами более 5 см, выходящая за пределы органа (стадия T2b по TNM классификации). При этом у половины пациентов этой подгруппы имелись метастазы в регионарные лимфатические узлы. Так в 30% случаях (n=7) речь шла о стадии T2bN0M0 и в 30% (n=7) о стадии T2bN1M0. Стадии T1aN0M0 диагностирована у 3 больных (13%), T1bN0M0 у 3 больных (13%), T2aN0M0 у 2 (9%) и T2aN1M0 (у 1 больного (5%). Не выявлено пациентов со стадиями T1aN1M0 и T1bN1M0.

Среди пациентов группы с поражением В_ШМ в группу низкого риска вошло 91% пациентов (n=21), в группу промежуточного риска 9% (n=2, оба пациента с РМС шейки матки) (рис. 6).

Средний объем первичной опухоли составил 74 (18-142) см³.

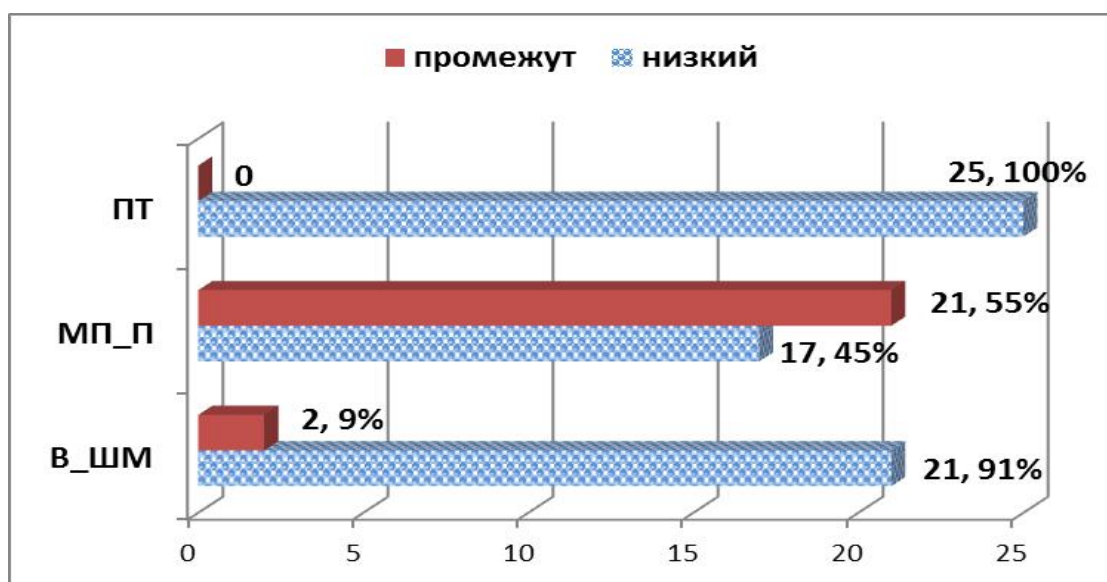


Рисунок 6 – Распределение пациентов по группам риска в зависимости от локализации первичной опухоли

Характеристика пациентов группы ПТ

В анализ в этой группе было включено 25 пациентов (все мальчики (100%)) в среднем возрасте 10,0 (3,4-17) года. В 52% случаях возраст пациентов был ≤ 10 лет ($n=13$), в 48% ($n=12$) > 10 лет. В этой подгруппе были представлены только пациенты с 1 стадией заболевания ($n=25$, 100%).

По клиническим группам распределение было следующим: I группа- 8 пациентов (32%), II группа - 15 пациентов (60%) и III группа – 2 пациента (8%). В этой группе пациентов, так же как и в группе пациентов с РМС МП_П, отмечается высокая доля первичных опухолей с выходом за пределы органа или тканей первичной локализации (стадия T2 по TNM классификации). Так в 24% случаях ($n=6$) речь шла о стадии T2aN0M0 и в 20% ($n=5$) о стадии T2bN0M0. Следующими по частоте встречаемости были пациенты с опухолями менее 5 см, локализованными в пределах органа, в котором возникли (стадия T1): в 16% ($n=4$) выявлена стадия T1aN0M0. По 3 случая (12%) приходилось на стадии T1bN0M0 и T1bN1M0. Далее по убыванию следовали пациенты со стадиями T2bN1M0 ($n=2$, 8%), T1aN1M0 ($n=1$, 4%) и T2aN1M0 ($n=1$, 4%).

Среди пациентов группы с паратестиккулярной РМС в группу низкого риска вошли все 25 пациентов (100%).

Средний объем первичной опухоли в этой группе был наименьшим по сравнению с другими изученными локализациями и составил 56 (17-111) см³.

2.2. Характеристика мономорфности и сравнительная оценка групп в зависимости от локализации первичной опухоли

Между группами пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли отмечен ряд достоверных различий по критериям среднего возраста, распределения по стадиям и клиническим группам (объемах первично проведенного оперативного вмешательства). Так средний возраст пациентов был достоверно выше в группе с паратестиккулярной локализацией и составил 10 лет против 8,4 и 7,2 лет в группах В_ШМ и МП_П ($p=0,01$).

В группе МП_П было достоверно больше пациентов со 2 и 3 стадиями по сравнению с группами В_ШМ и ПТ ($p<0,001$ в обоих случаях). При этом группы В_ШМ и ПТ не различались между собой ($p=0,16$). При этом В группе ПТ значимо большее число пациентов были отнесены к I и II клиническим группам по сравнению с группами МП_П и В_ШМ (92% vs. 30% и 53%, соответственно, $p<0,001$ в обоих случаях). При оценке объема опухоли в зависимости от локализации отмечено значимо меньший ее объем в группе ПТ по сравнению с двумя другими группами ($p<0,001$ и 0,048, соответственно). Данные представлены в таблице 6.

2.3. Распределение пациентов в зависимости от групп риска

В анализ включены пациенты групп низкого и промежуточного риска. В группу низкого риска вошло 63 пациента, что составило 73% всех включенных в исследование больных. В группу промежуточного риска вошло 23 пациента (27%). Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Характеристики пациентов с РМС мочеполовой системы низкого и промежуточного рисков

Показатели	Низкий риск	Промежуточный риск	p
Всего пациентов в группе	63	23	
Средний объем первичной опухоли (см ³)	60,3 (17-142)	88,7 (26-220)	0,006
Пол, М:Д	34 (54%):29 (46%)	17 (74%):6 (26%)	
Средний возраст (лет)	8,7 (0,7-17)	7,3 (1,6-16,9)	0,19
Распределение по локализациям В-ШИМ МП_П ПТ	21 (33%) 17 (27%) 25 (40%)	2 (9%) 21 (91%) -	
Стадии 1 2 3	46 (73%) 16 (25%) 1 (2%)	- 1 (4%) 22 (96%)	
Клинические группы I II III	17 (27%) 30 (48%) 16 (25%)	- 3 (13%) 20 (87%)	
TNM T1aN0M0 T1aN1M0 T1bN0M0 T1bN1M0 T2aN0M0 T2aN1M0 T2bN0M0 T2bN1M0	13 (21%) 1 (1%) 9 (14%) 3 (5%) 14 (22%) 3 (5%) 10 (16%) 10 (16%)	- 1 (4%) 2 (9%) 1 (4%) 3 (13%) 2 (9%) 12 (52%) 2 (9%)	

Группа низкого риска

В группу низкого риска по результатам анализа медицинской документации было распределено 63 пациента (21 (33%) пациент с РМС влагалища, 25 (40%) пациентов с РМС паратестикулярной локализации и 17 (27%) пациентов с РМС мочевого пузыря или предстательной железы). Средний возраст пациентов в группе низкого риска 8,7 (0,7-17) лет, распределение по полу – 34 мальчика (54%) и 29 девочек (46%). В группе низкого риска преобладали пациенты с 1 стадией заболевания (n=46, 73%). У 16 пациентов (25%) выявлена 2 стадия и у 1 пациента (2%) 3 стадия РМС. По клиническим группам пациенты распределялись

следующим образом: наибольшее число больных было отнесено ко II клинической группе (n=30, 48%). Семнадцать (27%) и 16 пациентов (25%), соответственно, вошли в I и III клинические группы. В группе низкого риска преобладали пациенты с T2aN0M0 (n=14, 22%) и с T1aN0M0 (n=13, 21%). По 10 пациентов (16%) распределились в группу с T2bN0M0 и T2bN1M0 стадиями. Остальные пациенты распределились следующим образом: стадия T1bN0M0 14% (n=9), T1bN1M0 и T2aN0M0 по 5% (n=3) и T1aN1M0 1% (n=1).

Пациенты в группе низкого риска после оперативного вмешательства на первичной опухоли и постановки морфологического диагноза получали химиотерапию в объеме 6-8 курсов с интервалами в 21 день. Основными комбинациями химиопрепаратов были: VA - актиномицин Д 1,5 мг/м² или 0,045 мг/кг/курс, винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни), САV – циклофосфамид 1200-2200 мг/м²/курс, актиномицин Д 1,5 мг/м² или 0,045 мг/кг/курс, винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения на д 1, 8 и 15); VAI- винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни), актиномицин Д 1,5 мг/м² или 0,045 мг/кг/курс и ифосфамид 3000 мг/м²/курс. У 22% пациентов по решению консилиума использовался протокол ДОРМС-6, предназначенный для группы среднего риска и включающий чередование курсов VAC (циклофосфамид 1200-2200 мг/м²/курс, актиномицин Д 1,5 мг/м² или 0,045 мг/кг/курс, винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни)) и VTC (циклофосфамид 1250 мг/м²/курс, топотекан 3,75 мг/м²/курс, винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни)). У ряда пациентов применялся протокол германской группы CWS-10, так же подразумевающий применение актиномицина Д 1,5 мг/м²/курс, винкристина 1,5 мг/м²/курс и ифосфамида 3000 мг/м²/курс. После 3-4 и 6-8 курсов химиотерапии проводилась оценка динамики сокращения опухоли и ее ответа на предшествующую терапию. С этой целью у пациентов с остаточной опухолью по данным рентгенологического обследования проводилась повторная операция типа "second look". Если в гистологическом материале обнаруживались опухолевые клетки (патоморфоз 1-3 степени), то проводилось еще 3-6 курсов химиотерапии со сменой набора препаратов.

Использовались комбинации ифосфамида 9000 мг/м²/курс и этопозид 500 мг/м²/курс, циклофосфамид 2000-3000 мг/м²/курс, винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни) и адриамицин 30 мг/м²/курс. В ходе проведения лучевой терапии актиномицин Д не вводился в связи с его высоким фотосенсибилизирующим потенциалом. Лучевая терапия была предусмотрена для пациентов II и III клинических групп на объем первичной опухоли. Доза лучевой терапии варьировала в зависимости от объема остаточной опухоли и наличия резидуальных опухолевых клеток, обнаруженных при проведении операции типа "second look" (если проводилась). Сроки начала лучевой терапии варьировали в зависимости от применяемой программы и ответа на лечение от 10-13 до 20-22 недель от начала химиотерапии.

Группа промежуточного риска

В группу промежуточного риска по результатам анализа медицинской документации вошли 23 пациента (21 (91%) пациент с РМС мочевого пузыря и предстательной железы и 2 (9%) пациентов с РМС шейки матки). Средний возраст пациентов в группе промежуточного риска 7,3 (1,6-16,9) года, распределение по полу – 17 мальчиков (74%) и 6 девочек (26%). В группе промежуточного риска преобладали пациенты с 3 стадией заболевания (n=22, 96%). Только у 1 пациента (4%) была диагностирована 2 стадия. (таблица 6). По клиническим группам пациенты распределялись следующим образом: наибольшее число больных (n=20, 87%) было отнесено к III клинической группе. Во II клиническую группу вошло 3 пациентов (13%). Более чем в половине случаев первично была выставлена T2bN0M0 стадия (n=12, 52%). Остальные опухоли по TNM классификации распределялись достаточно равномерно следующим образом: T1aN1M0 4% (n=1), T1bN0M0 9% (n=2), T1bN1M0 4% (n=1), T2aN0M0 13% (n=3), T2aN1M0 9% (n=2) и T2bN1M0 9% (n=2). Ни одного пациента с T1aN0M0 не было представлено в группе промежуточного риска.

Пациенты в группе после оперативного вмешательства на первичной опухоли и постановки морфологического диагноза получали химиотерапию в объеме 8-12 курсов с интервалами в 21 день. Основными комбинациями

химиопрепаратов были: VAC – циклофосфамид 1200-2200 мг/м²/курс, актиномицин Д 1,5 мг/м² или 0,045 мг/кг/курс, винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни); VAI- винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни), актиномицин Д 1,5 мг/м² или 0,045 мг/кг/курс и ифосфамид 3000 мг/м²/курс и протокол ДОРМС-6, включающий чередование курсов VAC (циклофосфамид 1200-2200 мг/м²/курс, актиномицин Д 1,5 мг/м² или 0,045 мг/кг/курс, винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни)) и VTC (циклофосфамид 1250 мг/м²/курс, топотекан 3,75 мг/м²/курс, винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни)). У ряда пациентов применялись чередующиеся курсы VAI с включением этопозид 500 мг/м²/курс и адриамина 30 мг/м²/курс, а также курсы SSE (циклофосфамид 2200-2400 мг/м²/курс, этопозид 500 мг/м²/курс и карбоплатин 500 мг/м²/курс). После 3-4 и 6-8 курсов химиотерапии проводилась оценка динамики сокращения опухоли и ее ответа на предшествующую терапию. С этой целью у пациентов с остаточной опухолью по данным рентгенологического обследования проводилась повторная операция типа «second look». Если в гистологическом материале обнаруживались опухолевые клетки (патоморфоз 1-3 степени), то проводилось еще 3-6 курсов химиотерапии со сменой набора препаратов. Использовались комбинации ифосфамида 9000 мг/м²/курс и этопозид 500 мг/м²/курс, циклофосфамид 2000-3000 мг/м²/курс, винкристин 1,5 мг/м²/введение (в цикле 3 введения: 1, 8 и 15 дни) и адриамина 30 мг/м²/курс. В ходе проведения лучевой терапии актиномицин Д и адриамина не вводились в связи с его высоким фотосенсибилизирующим потенциалом. Лучевая терапия была предусмотрена для пациентов II и III клинических групп на объем первичной опухоли. Доза лучевой терапии варьировала в зависимости от объема остаточной опухоли и наличия резидуальных опухолевых клеток, обнаруженных при проведении операции типа "second look" (если проводилась). Сроки начала лучевой терапии варьировали в зависимости от применяемой программы и ответа на лечение от 10-13 до 20-22 недель от начала химиотерапии.

2.4. Методы статистической обработки

Корреляционный анализ проведен с использованием метода кросстабуляции. Кривые выживаемости построены по методу Kaplan-Meiera. Достоверность различий параметрических данных определялась по критерию Стюдента, непараметрических — по методу χ^2 . Достоверность различий между кривыми выживаемости оценивалась по методу log-rank. Для статистического анализа данных использована программа SPSS 8.0.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках исследования проанализированы результаты лечения 86 пациентов с РМС мочеполовой системы. Представлены результаты, как по группе в целом, так и, учитывая разные подходы к лечению и прогноз заболевания, по группам риска и в зависимости от локализации первичной опухоли.

3.1. Общая группа пациентов с РМС мочеполовой системы

Клиническая симптоматика, давшая толчок для начала диагностического поиска опухоли мочеполовой системы, была достаточно разнообразна и варьировала в зависимости от локализации первичного объема. Более чем в половине всех случаев определялся пальпируемый объем (n=57, 66%), больные предъявляли жалобы на боли, локализующиеся в месте расположения опухоли или по ходу сосудисто-нервного пучка (n=52, 60%) и дизурические явления (n=52, 60%). Симптоматика разнилась в зависимости от локализации первичной опухоли. Так в группе пациентов с РМС влагалища и шейки матки более чем в половине случаев опухоль манифестировала дизурическими явлениями (n=14, 61%), кровянистыми выделениями из влагалища (n=16, 70%) и болевым синдромом (n=16, 70%). Также при обследовании в 87% (n=20) выявлялся пальпируемый объем. Гематурия наблюдалась в 26% (n=6) случаях. В группе пациентов с РМС мочевого пузыря и предстательной железы чаще всего наблюдалась гематурия и дизурические явления, в 90% (n=34) и 100% (n=38) случаях, соответственно. Болевой синдром присутствовал в 66% (n=25) случаях. У 12 (32%) пациентов опухоль была пропальпирована при осмотре. У 2 (5%) девочек со стадией T2b наблюдались кровянистые выделения из влагалища. В группе пациентов с РМС паратестикулярной локализации у всех первичная опухоль пальпировалась (n=25, 100%) и у 11 пациентов (44%) отмечался болевой синдром (Таблица 8).

Таблица 8 – Клиническая симптоматика, приведшая к обнаружению опухоли, в целом по общей группе больных с РМС мочеполовой системы и в зависимости от локализации.

Показатели/группы	Влагалище/шейка матки	Мочевой пузырь/простата	Паратести- кулярная	Всего
	<i>В_ШМ</i>	<i>МП_П</i>	<i>ПТ</i>	
Всего пациентов	23	38	25	86
Симптомы				
Боль	16 (70%)	25 (66%)	11 (44%)	52 (60%)
Дизурия	14 (61%)	38 (100%)	-	52 (60%)
Гематурия	6 (26%)	34 (90%)	-	40 (47%)
Кровянистые выделения из влагалища	16 (70%)	2 (5%)	-	18 (21%)
Пальпируемый объем	20 (87%)	12 (32%)	25 (100%)	57 (66%)

С учетом объема первичного хирургического вмешательства пациенты распределились следующим образом по клиническим группам: наибольшее число пациентов было отнесено к II и III клиническим группам, 38% (n=33) и 42% (n=36). Среди пациентов III клинической группы чаще была проведена резекция >50% объема опухоли – подгруппа IIIb, в 67% (n=24), чем биопсия - подгруппа IIIa, в 23% (n=12). Среди пациентов II клинической группы у более чем 2/3 пациентов, удалось провести макроскопически полное удаление первичной опухоли – подгруппа IIa (76%, n=25). В подгруппы IIb и IIc было распределено по 4 (12%) пациентов, соответственно. Семнадцать пациентов (20%) были отнесены в I клиническую группу, при этом в 71% (n=12) первичная опухоль была удалена микроскопически радикально – клиническая подгруппа Ia. Соответственно, в подгруппу Ib (n=5) было отнесено 29% больных. Подробно распределение по клиническим группам в таблице 9.

Таблица 9 – Оперативные вмешательства на первичной опухоли у пациентов с РМС мочеполовой системы в общей группе и по локализациям с распределением по клиническим группам.

Показатели/группы	Влагалище/шейка матки	Мочевой пузырь/простата	Паратести- кулярная	Всего
	<i>В_ШМ</i>	<i>МП_П</i>	<i>ПТ</i>	
Всего пациентов	23	38	25	86
Объем опухоли (см ³)	74 (18-142)	72 (26-220)	56 (17-111)	
Клинические группы				
I	3 (13%)	6 (16%)	8 (32%)	17 (20%)
Ia	2 (67%)	5 (83%)	5 (63%)	12 (71%)
Ib	1 (33%)	1 (17%)	3 (37%)	5 (29%)
II	4 (17%)	14 (37%)	15 (60%)	33 (38%)
IIa	3 (75%)	12 (86%)	10 (67%)	25 (76%)
IIb	1 (25%)	-	3 (20%)	4 (12%)
IIc	-	2 (14%)	2 (13%)	4 (12%)
III	16 (70%)	18 (47%)	2 (8%)	36 (42%)
IIIa	11 (69%)	13 (72%)	-	24 (67%)
IIIb	5 (31%)	5 (28%)	2 (100%)	12 (33%)

У 27 пациентов (31%) была проведена повторная операция типа «second look» в средний срок 19,7 (8-40) недели от момента постановки диагноза и включения в программное лечение. При этом живые опухолевые клетки были выявлены в 56% случаев (n=15). Этим пациентам в дальнейшем проведена смена схемы химиотерапии на более интенсивную и проводилась лучевая терапия в дозах максимально предусмотренных программой.

Всем, кроме одного пациента в связи с отказом родителей, проводилась химиотерапия, адаптированная по группам риска. В группе низкого риска, куда вошло 63 (73%) пациентов, химиотерапия проводилась у 62 пациентов (98%). Среднее количество курсов химиотерапии – 7,2 (2-16). Подробно сведения по

полученной пациентами с РМС мочеполовой системы химиотерапии представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Химиотерапия у пациентов с РМС мочеполовой системы в группах низкого и промежуточного рисков

Показатели	Общая группа	Низкий риск	Промежуточный риск	P*
Всего пациентов в группе	86	63	23	
Получили ХТ (n)	85 (99%)	62 (98%)	23 (100%)	0,98
Количество курсов ХТ (среднее)	7,7 (2-16)	7,2 (2-16)	8,9 (6-14)	0,01
Программы				
ДОРМС6	22 (26%)	14 (22%)	8 (35%)	0,28
VA	25 (30%)	25 (40%)	-	<0,000
VAI	20 (23%)	15 (24%)	5 (22%)	1
VAC	13 (15%)	6 (10%)	7 (30%)	0,4
CWS-10	2 (2%)	2 (3%)	-	0,06
VAI+этопозид и антрациклины	1 (1%)	-	1 (4%)	-
	2 (2%)	-	2 (9%)	-
CCE	1 (1%)	1 (1%)	-	-
Отказ от ХТ				-
Прогрессирование на фоне первой линии ХТ (n)		5 (8%)	4 (17%)	0,3

VA- винкристин, актиномицин Д, VAI- винкристин, актиномицин Д, ифосфамид, VAC- винкристин, актиномицин Д, циклофосфан, CCE-карбоплатин, циклофосфан, этопозид, *- между группами низкого и промежуточного риска.

В первой линии химиотерапии чаще всего использовалась комбинация VA (винкристин, актиномицин Д)- в 30% (n=25). Химиотерапия по протоколу ДОРМС6 и комбинация винкристин, актиномицин Д, ифосфамид (VAI) использовалась у 22 (26%) и 20 (23%) пациентов, соответственно. Чуть реже применялась химиотерапия, включающая винкристин, актиномицин Д и циклофосфамид (VAC) – в 15% (n=13) случаев. По 2 пациентов (по 2%) получили протокол CWS-10 и комбинацию CCE и 1 пациент (1%) комбинацию VAI с добавлением этопозид и антрациклинов в первой линии. Следует отметить, что

химиотерапия различалась в зависимости от групп риска и подробно эти различия будут рассмотрены в соответствующих разделах работы.

Из 86 пациентов 55 (64%) получили лучевую терапию, из них 89% (n=49) дистанционную гамма-терапию (ДГТ) и 11% (n=6) внутримолостную терапию (ВП) (таблица 11). Средняя доза ЛТ составила 43,1 (15-56) Гр. Среднее время начала ЛТ от момента диагноза 15,6 (10-26) недель.

Таблица 11 – Лучевая терапия у пациентов с РМС мочеполовой системы в общей группе и по клиническим группам.

Показатели	Параметры
Всего пациентов	86
Получили ЛТ (n)	55 (64%)
Вид ЛТ	
ДГТ	49 (89%)
Внутримолостная	6 (11%)
Доза, Гр (среднее)	43,1 (15-56)
Начало ЛТ (нед. от диагноза)	15,6 (10-26)

Дозы, время начало и число пациентов, получивших ЛТ, разнилось в зависимости от клинической группы. Наибольшее число пациентов, получивших ЛТ, закономерно отмечено в III клинической группе – 86% (n=31) против 61% (n=20) и 24% (n=4) в клинических группах II и I, соответственно (Рисунок 7).

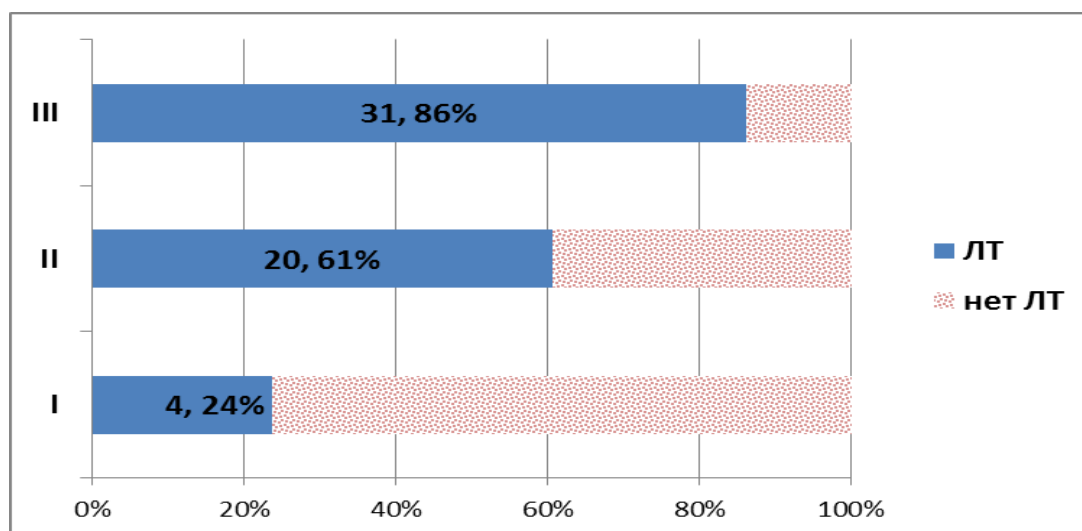


Рисунок 7 – Доля пациентов, получивших лучевую терапию, в зависимости от клинической группы

Разница между группами III vs. I и II и группами I vs. II в частоте проведения ЛТ была значимой ($p<0,001$ и $p=0,01$, соответственно). При этом, средние дозы ЛТ в группах I, II и III составили 38,3 (32-45), 42,4 (15-50) и 44,2 (20-50) Гр и достоверно не различались ($p=0,2$, III vs. I и II и $p=0,6$ I vs. II). Подробно сведения представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Лучевая терапия у пациентов с РМС мочеполовой системы по клиническим группам

Показатели	Клинические группы			p
	I	II	III	
Всего пациентов	17	33	36	
Получили ЛТ (n)	4 (24%)	20 (61%)	31 (86%)	III vs. I и II $p<0,001$ II vs. I $p=0,01$
Вид ЛТ				
ДГТ	4	19	26	
Внутриполостная	-	1	5	
Доза, Гр (среднее)	38,3 (32-45)	42,4 (15-50)	44,2 (20-56)	III vs. I и II $p=0,2$ II vs. I $p=0,6$
Начало ЛТ (нед. от диагноза)	14,3 (11-18)	13,5 (10-22)	17,1 (10-26)	III vs. I и II $p<0,001$ II vs. I $p=0,8$

Значимые отличия обнаружены при анализе времени начала ЛТ в зависимости от клинической группы. Наибольшая отсрочка по времени от момента начала терапии отмечена в III клинической группе. Так в группе I ЛТ начиналась в среднем на 14,3 (11-18) неделе от момента начала лечения, в группе II на 13,5 (10-22) и в группе III на 17,1 (10-26) неделях ($p<0,001$, III vs. I и II и $p=0,8$ I vs. II). Все 4 пациентов (100%) из I группы получили ДГТ против 19 (95%) и 26 (72%) во II и III группах, соответственно. ВП ЛТ получена 1 пациентом (5%) во II и 5 (28%) в III клинических группах.

При анализе проведения ЛТ в зависимости от стадии заболевания также обнаружены значимые различия (Таблица 13).

Таблица 13 - Лучевая терапия у пациентов с РМС мочеполовой системы по стадиям

Показатели	Стадии			p
	1	2	3	
Всего пациентов	46	17	23	
Получили ЛТ (n)	26 (57%)	10 (59%)	19 (83%)	3 vs. 1 и 2 p=0,016 2 vs. 1 p=0,87
Вид ЛТ				
ДГТ	21	10	18	
Внутриполостная	5	-	1	
Доза, Гр (среднее)	41,7 (15-50)	39,7 (20-50)	47,1 (36-56)	3 vs. 1 и 2 p=0,001 2 vs. 1 p=0,5
Начало ЛТ (нед. от диагноза)	15,9 (10-26)	13,3 (11-18)	16,7 (10-23)	3 vs. 1 и 2 p=0,3 2 vs. 1 p=0,04

Значимо больше пациентов с 3 стадией получили ЛТ по сравнению с менее продвинутыми стадиями заболевания. Так при 3 стадии 83% (n=19) получили ЛТ в том или ином виде, против 57% (n=26) и 59% (n=10) при 1 и 2 стадиях, соответственно (3 vs. 2 и 1, p=0,016; 1 vs. 2, p=0,87) (рис. 8). При этом и доза ЛТ была значимо выше в группе пациентов с 3 стадией РМС и составила 47,1 (36-56) Гр против 41,7 (15-50) и 39,7 (20-50) Гр при 1 и 2 стадиях, соответственно (3 vs. 2 и 1, p=0,001; 1 vs. 2, p=0,5).

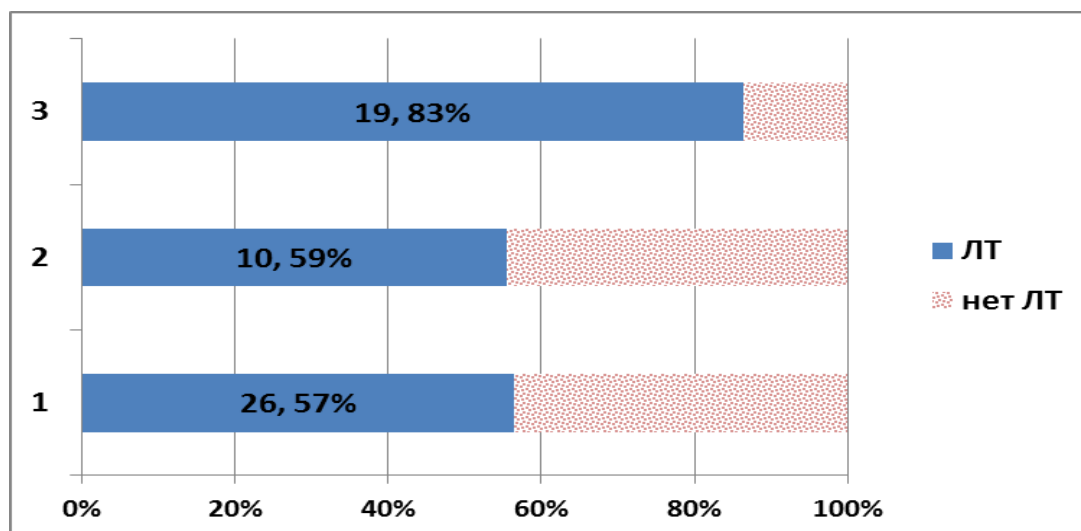


Рисунок 8 – Доля пациентов, получивших лучевую терапию, в зависимости от стадии первичной опухоли

Двое пациентов погибли на фоне химиотерапии от токсичности. Причинами смерти была инфекционная токсичность на фоне аплазии кроветворения. У 1 пациента с паратестикулярной РМС, T2aN0M0, группа низкого риска развилась пневмония на фоне аплазии после 8 курса по протоколу ДОРМС-6. И у 1 пациента с РМС мочевого пузыря T2aN1M0, группа промежуточного риска, которому была, в связи с неполным ответом на лечение, произведена смена ХТ после 6 ВАИ на ICE, после 1 курса ICE развилась длительная (18 дней) аплазия кроветворения и септические осложнения. Годичная летальность составила 2,3% (Рисунок 9).

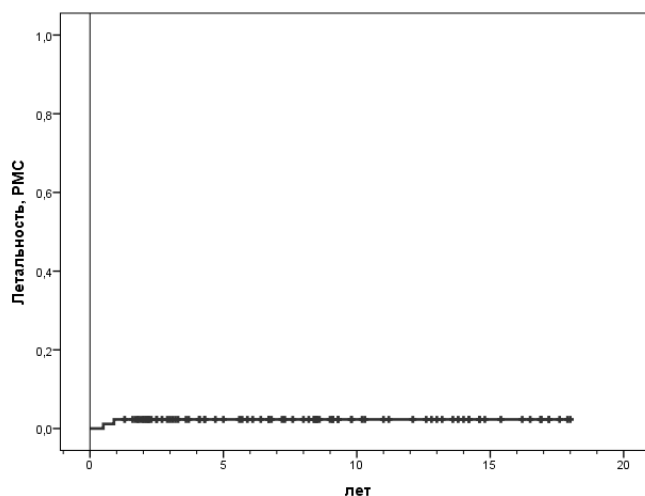


Рисунок 9 – Летальность на фоне терапии в общей группе больных с РМС мочевого пузыря (n=86, 2 события). Годичная летальность- 2,3%.

3.2. Анализ полученного лечения в зависимости от групп риска

Группа низкого риска

В группе низкого риска 75% пациентов были первично прооперированы микро- или макроскопически радикально (клинические группы I и II), в отличие от группы промежуточного риска, где только у 13% пациентов удалось удалить опухоль макроскопически радикально (клиническая группа II). Различия были значимыми ($p < 0,001$). При этом в группе промежуточного риска не было случаев удаления РМС в пределах здоровой ткани (клиническая группа I) (таблица 7).

У 16 пациентов (25%) была проведена повторная операция типа «second look» в средний срок 20,6 (8-40) недели от момента постановки диагноза и включения в программное лечение. При этом живые опухолевые клетки были выявлены в 44% случаев ($n=7$). Этим пациентам в дальнейшем проведена смена схемы химиотерапии на более интенсивную и проводилась лучевая терапия в дозах максимально предусмотренных программой.

Значимая разница отмечена при анализе показателей последующей терапии. В группе низкого риска было проведено в среднем 7,2 (2-16) курсов химиотерапии против 8,9 (6-14) курсов в группе промежуточного риска ($p=0,01$). Единственным отличием между группами, при анализе использованных схем химиотерапии, явился тот факт, что курсы VA применялись у 40% ($n=25$) пациентов в группе низкого риска и совершенно не использовались в группе промежуточного риска ($p < 0,0001$). Протокол ДОРМС-6 использовался в 22% ($n=14$) vs. 35% ($n=8$) в группах низкого и промежуточного риска, соответственно, ($p=0,28$), повторные курсы VAI в 24% ($n=15$) vs. 22% ($n=5$), соответственно, ($p=0,4$). Имелся тренд в пользу более частого применения повторных курсов SAV в группе промежуточного риска 30% ($n=7$) vs. 10% ($n=6$) в группе низкого риска ($p=0,06$), однако разница не достигла достоверности. Два пациента (3%) получили терапию по протоколу CWS-10. Прогрессирование на фоне проведения химиотерапии отмечено у 5 (8%) пациентов. В этом случае больные были переведены на 2 линию химиотерапии.

Один пациент с паратестикулярной РМС T1bN0M0 в группе низкого риска отказался от проведения дальнейшего лечения после первичной операции (клиническая группа Ib). В этой группе наблюдалось еще 5 случаев отказов от завершения программного лечения на разных его этапах. В 1 случае (паратестикулярная РМС, T2aN0M0, клиническая группа IIa) родители отказались от продолжения лечения и ЛТ после 2 курсов ХТ по схеме VAC в связи с токсичностью. У 2 пациентов с паратестикулярной РМС лечение было прервано после 6 курсов VA (T1bN0M0, клиническая группа IIa) и 3 курсов протокола ДОРМС-6 (T2bN1M0, клиническая группа IIc). У последнего пациента после повторной операции типа "second look", проведенной после 8 недель терапии (3 курса ДОРМС-6), были выявлены опухолевые клетки РМС и принято решение провести ЛТ в дозе 46Гр. Пациент рецидивировал через 8 месяцев локально и в регионарных лимфатических узлах и погиб через 1,5 года от прогрессирования болезни. Еще 2 пациента с РМС влагалища (обе пациентки с T2bN1M0, клиническая группа 3a и 3b, соответственно) отказались от лечения после 6 VAI и 4 VA. В первом случае в связи с остаточной опухолью после 6 курсов ХТ была проведена повторная операция (16 неделя от начала лечения), которая выявила наличие клеток РМС. Больная получила 46 Гр ЛТ после чего от дальнейшего лечения отказалась. Через 9 мес. была отмеченная локальная прогрессия и появление метастазов в легких. Второй пациентке с эффектом сокращения опухоли <50% после 4 курсов ХТ была проведена ЛТ в дозе 40 Гр. Локальный рецидив диагностирован через 12 мес. от окончания терапии. Обе больные погибли от прогрессирования заболевания через 15 и 17 месяцев.

ЛТ в этой группе была проведена у 57% (n=36) пациентов в средней дозе 41,6 (15-50) Гр. В 86% (n=31) проведена ДГТ и в 14% (n=5) внутримолостная ЛТ. Средний срок начала ЛТ 15,2 (10-26) недель от начала лечения (Таблица 14).

Прогрессирование заболевания на фоне лечения отмечено у 5 пациентов (8%).

Таблица 14 – Лучевая терапия у пациентов с РМС мочеполовой системы в зависимости от группы риска.

Показатели	Низкий риск	Промежуточный риск	p
Всего пациентов в группе	63	23	
Получили ЛТ (n)	36 (57%)	19 (83%)	0,02
Вид ЛТ			
ДГТ	31 (86%)	18 (95%)	
Внутриполостная	5 (14%)	1 (5%)	
Доза, Гр (среднее)	41,6 (15-50)	45,9 (20-56)	0,049
Начало ЛТ (нед. от диагноза)	15,2 (10-26)	16,3 (10-23)	0,4

Группа промежуточного риска

В группе промежуточного риска только в 13% (n=3) случаев удалось провести макроскопически полное удаление опухоли (клиническая группа II). Во всех 3 случаях речь шла о подгруппе IIa. В остальных случаях (87%, n=20) речь шла либо о проведении биопсии (75%, n=15), либо реже об удалении > 50% первичной опухоли (25%, n=5), т.е. о клинической группе III. При этом в группе промежуточного риска не было случаев удаления РМС в пределах здоровой ткани (клиническая группа I) (Таблица 7).

Повторные операции были проведены в 11 случаях (48%) в средний срок 18,5 (10-24) недели от момента постановки диагноза и включения в программное лечение. При этом в 8 случаях (73%) были обнаружены живые клетки РМС. Значимых различий ни в частоте проведения повторных операций, ни в частоте обнаружения живых опухолевых клеток не было обнаружено в группах низкого и промежуточного рисков (p= 0,4 и p=0,14, соответственно).

Все пациенты получили химиотерапию (100%, n=23). Было проведено в среднем 8,9 (6-14) курсов химиотерапии. Протокол ДОРМС-6 использовался в 35% (n=8), повторные курсы VAI в 22% (n=5), курсы CAV в 30% (n=7), соответственно. В группе промежуточного риска 2 пациента (9%) получили курсы

ССЕ и 1 пациент (4%) получил повторные курсы VAI с добавлением этопозида и антрациклинов.

Четверо пациентов прервали лечение по субъективным причинам (отказ родителей). Во всех 4 случаях речь шла о пациентах с РМС мочевого пузыря (T2bN0M0- 2 пациента, T1aN0M0-1 пациент, T2aN1M0 – 1 пациент). В 1 случае (T2bN0M0, клиническая группа IIIa) родители отказались от продолжения лечения после 6 курсов ХТ по схеме VAC и ЛТ в дозе 46 Гр. Пациент рецидивировал по лимфатическим узлам через 10 месяцев и погиб от прогрессирования через 15 месяцев. В 1 случае (T2bN0M0, клиническая группа IIIa) лечение было прервано после 6 курсов VAC и повторной операции, которая выявила наличие опухолевых клеток. Несмотря на проведение ЛТ в дозе 50 Гр, через 16 месяцев развился локальный и локорегиональный рецидив и пациент погиб от прогрессирования спустя 9 месяцев. Отказ от дальнейшего лечения после 6 курсов VAC пациента с РМС мочевого пузыря (T2aN1M0, клиническая группа IIIb) привел к развитию локального и метастатического рецидива в легких через 8 месяцев от окончания лечения. Пациент погиб спустя 8 месяцев от прогрессирования на фоне противорецидивной терапии. Единственным выжившим пациентом, отказавшимся от терапии после 6 курсов VAI и ЛТ, был больной с T1aN1M0, клиническая группа IIIb. Ему была проведена операция "second look" и не было выявлено живых опухолевых клеток. Родители решили ограничиться полученной ХТ и провести ЛТ, что и было сделано в максимальной дозе 56 Гр.

ЛТ в этой группе была проведена у 83% (n=19) пациентов в средней дозе 45,9 (20-56) Гр. В 95% (n=18) проведена ДГТ и в 5% (n=1) внутримолостная ЛТ. Средний срок начала ЛТ 16,3 (10-23) недель от начала лечения (таблица 14).

Прогрессирование заболевания на фоне лечения отмечено у 4 пациентов (17%). Значимой разницы в числе пациентов, прогрессирующих на фоне терапии, между группами низкого и промежуточного риска не отмечено (p=0,3).

3.3. Анализ полученного лечения в зависимости от локализации первичной опухоли

Группа пациентов с РМС мочевого пузыря и предстательной железы (группа МП_П)

С учетом объема первичного хирургического вмешательства пациенты в наиболее многочисленной подгруппе МП_П (n=38) распределились следующим образом по клиническим группам: наибольшее число пациентов было отнесено к II и III клиническим группам, 37% (n=14) и 47% (n=18). Среди пациентов III клинической группы чаще была проведена биопсия первичной опухоли (подгруппа IIIa) в 73% (n=13), тогда как резекция >50% объема опухоли (подгруппа IIIb) проведена в 28% (n=5). Среди пациентов II клинической группы у 86% пациентов (n=12), удалось провести макроскопически полное удаление первичной опухоли (подгруппа IIa) и у 14% (n=2) были удалены и регионарные лимфатические узлы, пораженные опухолью (подгруппа IIc). Только 6 пациентов (16%) были отнесены в I клиническую группу, при этом в 83% (n=5) первичная опухоль была удалена микроскопически радикально (подгруппа Ia). Соответственно, в подгруппу Ib было отнесено 17% (n=1) больных. Подробно распределение по клиническим группам в таблице 9.

Повторные операции типа "second look" были проведены у 13 пациентов (34%) в средний срок 18,5 (8-30) недель от момента постановки диагноза и включения в программное лечение. При этом живые опухолевые клетки были выявлены в 69% случаев (n=9). Подробно анализ повторных операций по группам в зависимости от локализации РМС представлены в таблице 15. Следует отметить, несмотря на самый высокий процент повторных биопсий с выявленными в них живыми клетками РМС в этой подгруппе, различия не достигли значимости по сравнению с подгруппами В_ШМ и ПТ.

Таблица 15 – Повторные операции типа “second-look” у пациентов с РМС мочеполовой системы в общей группе и по локализациям.

Показатели/группы	Влагалище/шейка матки	Мочевой пузырь/простата	Паратести- кулярная	Всего
	<i>В ШМ</i>	<i>МП П</i>	<i>ПТ</i>	
Всего пациентов	23	38	25	86
Second-look (n)	11 (48%)	13 (34%)	3 (13%)	27 (31%)
Живая опухоль*	5 (46%)	9 (69%)	1 (33%)	15 (56%)
Средний срок операции second- look от начала лечения, нед. **	22,1 (11-40)	18,5 (8-30)	16,3 (11-20)	Среднее 19,7 (8-40)
t-тест	*- <i>B ШМ</i> vs. <i>МП П</i> $p=0,8$, <i>B ШМ</i> vs. <i>ПТ</i> $p=0,5$, <i>МП П</i> vs. <i>ПТ</i> $p=0,4$ **- <i>B ШМ</i> vs. <i>МП П</i> $p=0,2$, <i>B ШМ</i> vs. <i>ПТ</i> $p=0,16$, <i>МП П</i> vs. <i>ПТ</i> $p=0,5$			

Все пациенты с РМС МП-П получили химиотерапию. Среднее количество курсов 7,7 (3-14). Треть пациентов получила химиотерапию по программе SAV (32%, n=12), 26% (n=10) и 22% (n=8) пациентов получили протокол ДОРМС-6 и курсы VAI, соответственно. В 11% (n=4) случаев назначалась химиотерапия по схеме VA. И, соответственно, 2 (5%) и 1 (2%) пациентов получили химиотерапию курсами ССЕ и VAI с добавлением антрациклинов и этопозиды (Таблица 16).

Прогрессирование на фоне химиотерапии отмечено у 5 (13%) пациентов.

Таблица 16 – Химиотерапия в группе пациентов с РМС мочеполовой системы в зависимости от локализации первичной опухоли

Показатели/группы	Влагалище/шейка матки	Мочевой пузырь/простата	Паратестикулярная
	<i>В ШМ</i>	<i>МП П</i>	<i>ПТ</i>
Всего пациентов	23	38	25
Средний возраст, лет*	8,4 (0,7-17)	7,2 (0,9-15,5)	10 (3,4-17)
Получили ХТ (n)*	23 (100%)	38 (100%)	24 (96%)
Количество курсов ХТ (среднее)*	8 (4-16)	7,7 (3-14)	7,3 (2-12)

Программы			
ДОРМС6	6 (26%)	10 (26%)	6 (24%)
VA**	9 (39%)	4 (11%)	12 (48%)
VAI	7 (31%)	8 (22%)	5 (20%)
CAV#	-	12 (32%)	1 (4%)
CWS-10	1 (4%)	1 (2%)	-
VAI+этопозид и антрациклины	-	1 (2%)	-
CCE	-	2 (5%)	-
Отказ от ХТ	-	-	1 (4%)
Прогрессирование на фоне первой линии ХТ (n)	2 (9%)	5 (13%)	2 (9%)
t-тест	<i>* Сравнительный анализ не выявил значимой разницы между подгруппами</i> <i>** - МП_П vs В_ШМ. $p=0,02$, МП_П vs. ПТ $p=0,003$, В_ШМ vs. ПТ $p=0,6$</i> <i>#- МП_П vs В_ШМ. $p<0,001$, МП_П vs. ПТ $p=0,002$, В_ШМ vs. ПТ $p=0,3$</i>		

Лучевая терапия была проведена у 74% (n=28) пациентов в средней дозе 44,3 (20-50) Гр. Во всех случаях речь шла о ДГТ. Средний срок начала ЛТ от момента начала лечения составил 15,3 (10-23) недели (таблица 17).

Таблица 17 – Лучевая терапия у пациентов с РМС мочеполовой системы в зависимости от локализации первичной опухоли

Показатели/группы	Влагалище/шейка матки	Мочевой пузырь/простата	Паратестикулярная	Всего
	<i>В_ШМ</i>	<i>МП_П</i>	<i>ПТ</i>	
Всего пациентов	23	38	25	86
Получили ЛТ (n)*	17 (74%)	28 (74%)	10 (40%)	55 (64%)
Вид ЛТ				
ДГТ	11 (65%)	28 (100%)	10 (100%)	49 (89%)
Внутриполостная	6 (35%)	-	-	6 (11%)
Доза, Гр (среднее)#	43,5 (35-50)	44,3 (20-56)	39,1 (15-50)	
Начало ЛТ (нед. от диагноза)**	17,2 (10-26)	15,3 (10-23)	13 (10-22)	
t-тест	<i>*-В_ШМ vs. МП_П $p=0,98$, В_ШМ vs. ПТ $p=0,02$, МП_П vs. ПТ $p=0,009$</i> <i>#-В_ШМ vs. МП_П $p=0,3$, В_ШМ vs. ПТ $p=0,046$, МП_П vs. ПТ $p=0,17$</i> <i>**В_ШМ vs. МП_П $p=0,7$, В_ШМ vs. ПТ $p=0,2$, МП_П vs. ПТ $p=0,14$</i>			

Группа пациентов с РМС влагалища и шейки матки (группа В_ШМ)

Наибольшее число пациентов с РМС В_ШМ было отнесено к III клинической группе после первичного хирургического вмешательства (70%, n=16). Из них 69% (n=11) к клинической подгруппе IIIa и 31% (n=5) к клинической подгруппе IIIb (таблица 9). Четверо пациентов (17%) были прооперированы микроскопически нерадикально (подгруппы IIa -75% (n=3) и IIb 25% (n=1)). Только в 13% (n=3) случаев пациенты группы В_ШМ были оперированы радикально (подгруппа Ia 67% (n=2) и подгруппа Ib 33% (n=1)).

Повторные операции типа "second look" были проведены у 11 пациентов (48%) в средний срок 22,1 (11-40) недель от момента постановки диагноза и включения в программное лечение. При этом живые опухолевые клетки были выявлены в 46% случаев (n=5) (Таблица 15).

Все пациенты с РМС В_ШМ получили химиотерапию. Среднее количество курсов 8 (4-16). Наиболее часто использовалась комбинация винкристин-актиномицин Д (VA) в 39% (n=9), что объясняется большим числом пациентов группы низкого риска среди пациентов этой локализации. Химиотерапия VAI и по программе ДОРМС-6 использовалась в 31%(n=7) и в 26% (n=6) случаев среди пациентов с РМС В_ШМ. В одном случае (4%) пациент (РМС влагалища T2bN1M0) получил протокол CWS-10.

Прогрессирование на фоне химиотерапии отмечено у 2 (9%) пациентов.

Лучевая терапия была проведена у 74% (n=17) пациентов в средней дозе 43,5 (35-50) Гр. В 11 случаях (65%) речь шла о ДГТ и в 35% (n=6) о внутриполостной лучевой терапии. Средний срок начала ЛТ от момента начала лечения составил 17,2 (10-26) недели (таблица 17).

Группа пациентов с РМС паратестикулярной локализации (группа ПТ)

Большинство пациентов в группе ПТ, суммарно 92%, было первично прооперировано микро- или, по меньшей мере, макроскопически радикально, клинические группы I и II, соответственно. Микроскопически радикально прооперировано 32% (n=8), из них подгрупп Ia и Ib - 63% (n=5) и 37% (n=3), соответственно. В клиническую группу II отнесено 15 пациентов (60%). Из них в

подгруппу IIa - 67% (n=10), подгруппу IIb - 20% (n=3) и в подгруппу IIc - 13% (n=2), соответственно.

Повторные операции типа "second look" проводились реже, чем в группах МП_П и В_ШМ. Повторно были прооперированы 3 пациента (13%) в средний срок 16,3 (11-20) недель от момента постановки диагноза и начала лечения. При этом живые опухолевые клетки были выявлены только в 1 (33%) случае (таблица 15).

Все пациенты с РМС ПТ, кроме 1, получили химиотерапию. Один пациент не получил лечение в связи с отказом родителей. Этот пациент с T1bN0M0, клиническая группа Ib, жив без признаков рецидива более 15 лет от момента первичной операции. Среднее количество курсов 7,3 (2-12). Наиболее часто использовалась комбинация винкристин-актиномицин Д (VA) в 48% (n=12), что объясняется большим числом пациентов группы низкого риска среди пациентов этой локализации. Химиотерапия VAI и по программе ДОРМС-6 использовалась в 20% (n=5) и в 24% (n=6) случаев среди пациентов с РМС ПТ. В одном случае (4%) пациент (РМС ПТ T2aN0M0) получил курсы, включающие винкристин, актиномицин Д и циклофосфамид (CAV).

Прогрессирование на фоне химиотерапии отмечено у 2 (9%) пациентов.

Лучевая терапия (во всех случаях ДГТ) была проведена только у 40% (n=10) пациентов в средней дозе 39,1 (15-50) Гр. Средний срок начала ЛТ от момента начала лечения составил 13 (10-22) недель и был наименьшим среди всех других локализаций (Таблица 17).

3.4. Анализ выживаемости

Общая и безрецидивная 10-летняя выживаемость в группе пациентов с РМС мочеполовой системы составила 76,2% и 71,9% в средний срок 14+/-0,7 и 13,4+/-0,7 лет, соответственно. (Рисунок 10 и 11). Всего зафиксировано 24 рецидива заболевания и 20 смертей пациентов (в 18 случаях от прогрессирования болезни и в 2 случаях от токсичности химиотерапии).

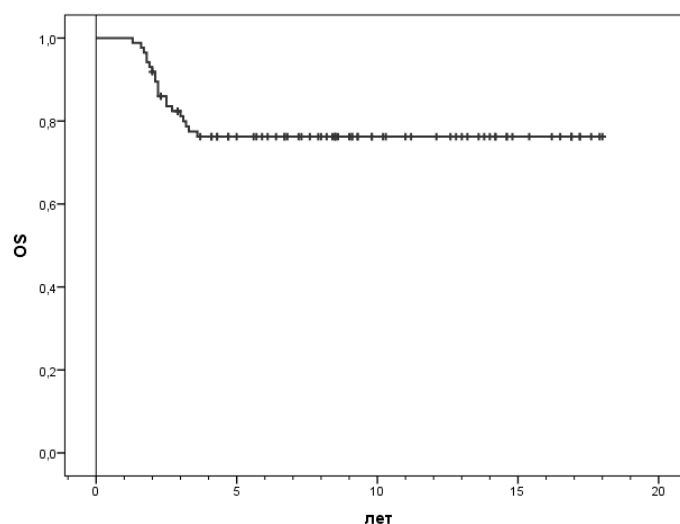


Рисунок 10 – 5-летняя ОВ всей группы с РМС. N=86 (20 событий). ОВ-76,2%, ср.срок-14+/-0,7 лет

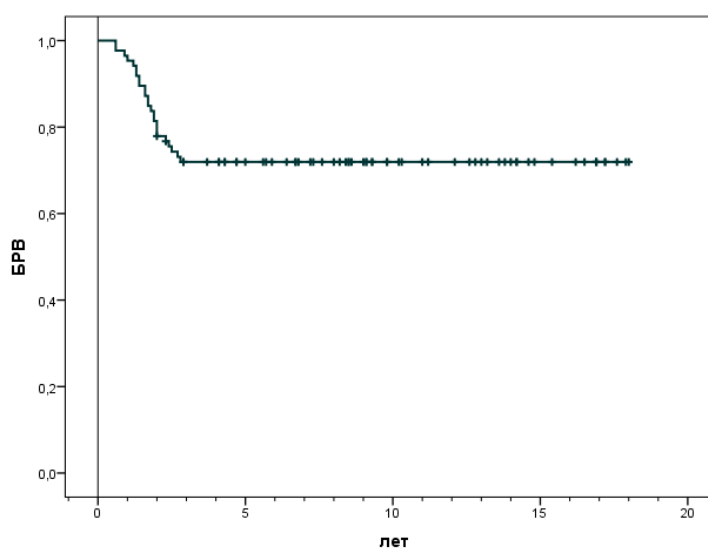


Рисунок 11 – 5-летняя БРВ всей группы с РМС. N=86 (24 события). ОВ-71,9%, ср.срок-13,4+/-0,7 лет

Возрастной рубеж в 10 лет на момент постановки диагноза является значимым фактором прогноза, оказывающим влияние на выживаемость пациентов с РМС, особенно в группах высокого риска. Мы проанализировали ОВ и БРВ пациентов в возрасте ≤ 10 лет (n=59, 15 событий ОВ и 19 событий БРВ) и >10 лет (n=27, 5 событий ОВ и 5 событий БРВ), включенных в нашу работу. Общая 5-летняя выживаемость составила 74,2% vs. 80,8% при среднем сроке

наблюдения 13,7 vs. 14,2 года в группах пациентов младше 10 лет и старше 10 лет, соответственно. БРВ составила 67,7% vs. 81,3%, при среднем сроке наблюдения 12,5 vs. 13,8 лет. Разница не достигла статистической достоверности ни в случае ОВ, ни в случае БРВ ($p=0,5$ и $p=0,2$, соответственно) (Рисунок 12 и 13).

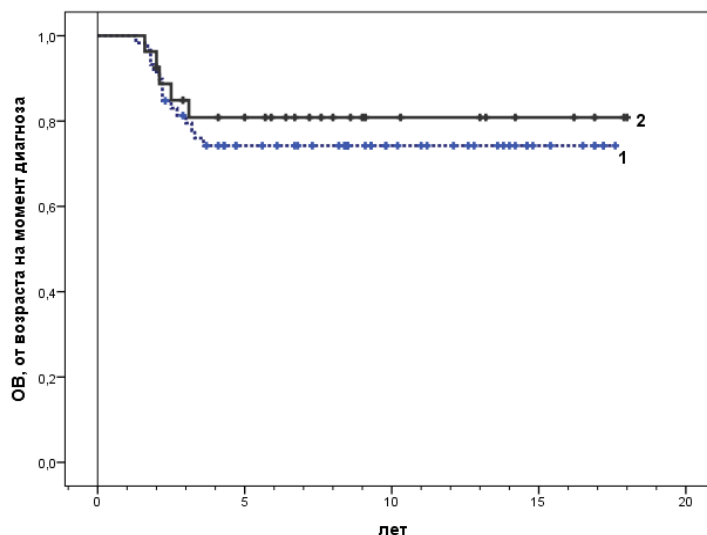


Рисунок 12 – 5-летняя ОВ пациентов в общей группе пациентов РМС от возраста на момент диагноза. 1- возраст менее или равно 10 лет, 2- возраст более 10 лет. ОВ – 74,2% vs. 80,8%, $p=0,5$.

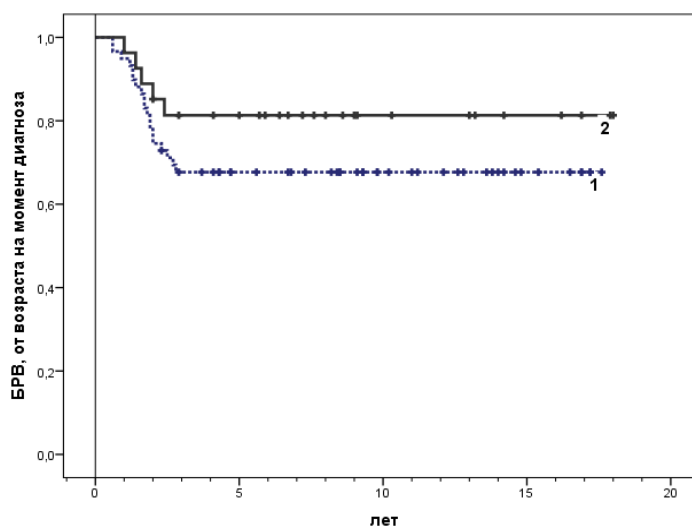


Рисунок 13 – 5-летняя БРВ пациентов в общей группе пациентов РМС от возраста на момент диагноза. 1- возраст менее или равно 10 лет, 2- возраст более 10 лет. БРВ – 67,7% vs. 81,3%, ср. срок 12,5 vs. 13,8 лет, $p=0,2$.

Общая и безрецидивная выживаемость в группах низкого и промежуточного риска составили 85% и 51%, при среднем сроке наблюдения 14,5 и 9,9 лет, и 81% и 47%, при среднем сроке наблюдения 13,9 и 9,0 лет, соответственно. Разница в выживаемости между группами не достигла статистической значимости ($p=0,16$ и $p=0,2$, соответственно) (Рисунок 14 и 15). Всего в группах низкого и промежуточного риска при анализе ОВ зафиксированы 9 смертей ($n=63$ пациентов) и 11 смертей ($n=23$ пациента), соответственно. При анализе БРВ зафиксировано по 12 рецидивов как в группе низкого, так и промежуточного риска.

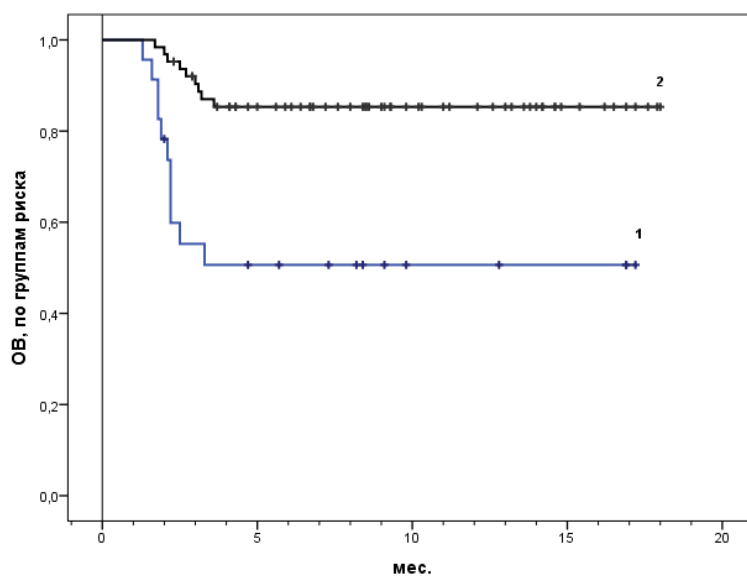


Рисунок 14 – 5-летняя общая выживаемость по группам риска. 1- группа промежуточного риска, 2- группа низкого риска. ОВ 51% vs. 85%, средний срок наблюдения 9,9 vs. 14,5лет, $p=0,16$.

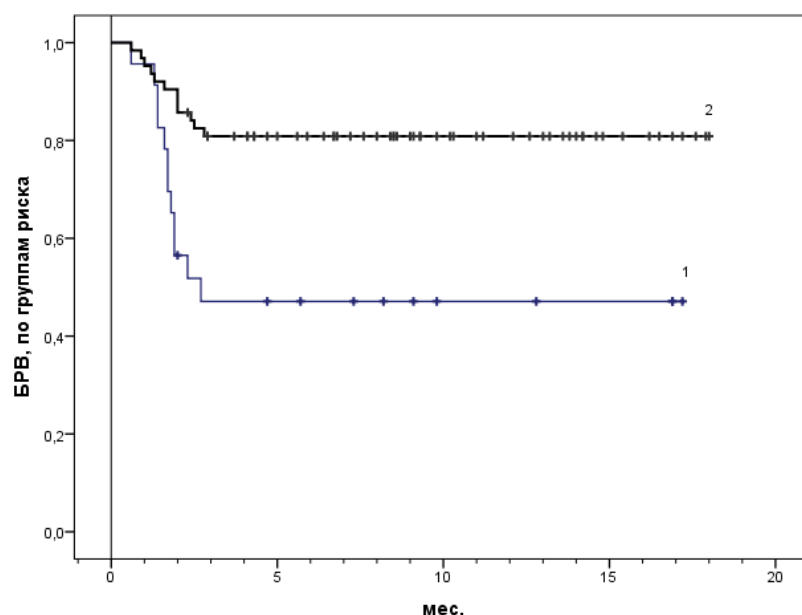


Рисунок 15 – 5-летняя безрецидивная выживаемость по группам риска. 1- группа промежуточного риска, 2- группа низкого риска. БРВ 47% vs. 81%, средний срок наблюдения 9,0 vs. 13,9 лет, $p=0,2$.

При анализе общей 5-летней выживаемости в зависимости от клинической группы пациентов с РМС мочеполовой системы в I, II и III группах зафиксированы 1 (n=17 пациентов), 2 (n=33 пациента) и 17 (n=36 пациентов) смертей пациентов, соответственно. ОВ составила 94,1% vs. 93,8% vs. 51,1%, при среднем сроке наблюдения-14,0 vs. 13,8 vs. 9,9 года, соответственно (Рисунок 16). При анализе безрецидивной 10-летней выживаемости в I, II и III группах зафиксированы 2 (n=17 пациентов), 4 (n=33 пациента) и 18 (n=36 пациентов) случаев рецидивов РМС, соответственно. БРВ составила 88,2% vs. 87,9% vs. 49,4%, при среднем сроке наблюдения -13,6 vs. 13,2 vs. 9,4 года. (Рисунок 17). При этом разница в ОВ и БРВ между группой III и группами I и II была значимой в обоих случаях (ОВ: $p=0,9$ (I vs. II), $p=0,004$ (I и II vs. III), БРВ: $p=0,99$ (I vs. II), $p=0,015$ (I и II vs. III), соответственно.

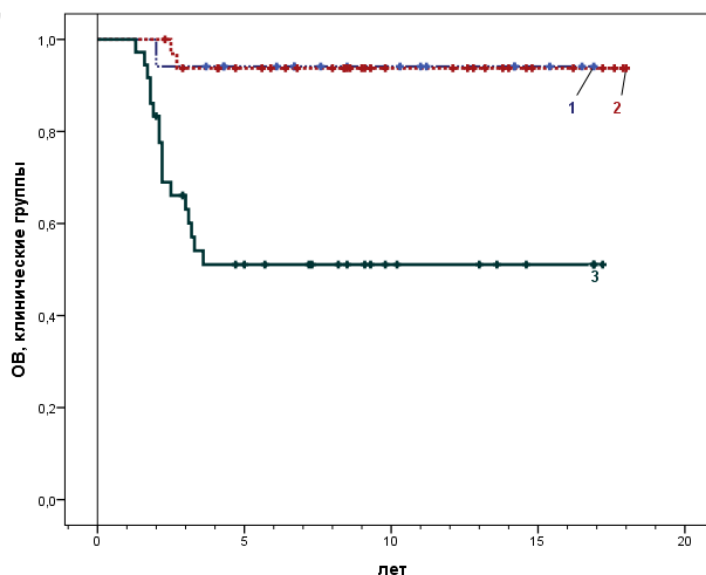


Рисунок 16 – 5-летняя ОВ всей группы с РМС в зависимости от клинической группы. 1- I клиническая группа, 2- II клиническая группа, 3- III клиническая группа. ОВ-94, 1% vs. 93,8% vs. 51,1% $p=0,98$ (I против II), $p=0,004$ (I и II против III).

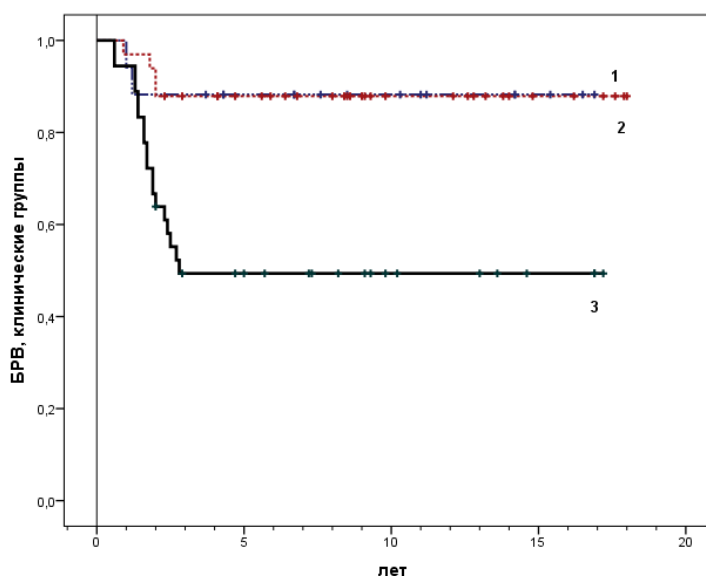


Рисунок 17 – 5-летняя БРВ всей группы с РМС в зависимости от клинической группы. 1- I клиническая группа, 2- II клиническая группа, 3- III клиническая группа. БРВ-88,2% vs. 87,9% vs. 49,4%, $p=0,99$ (I vs. II), $p=0,015$ (I и II vs. III).

Анализ общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии заболевания выявил следующие закономерности: наибольшая ОВ и БРВ отмечена

у пациентов со 2 стадией РМС – 94,4% и 88,9% при средних сроках наблюдения 13,1 и 12,7 года, соответственно. ОВ и БРВ у пациентов с 1 стадией составила 81,9% и 78,1%, при средних сроках наблюдения 15,1 и 14,4 года, соответственно. При этом разница не достигла статистической значимости ($p=0,23$ и $p=0,36$, соответственно). Наименьшая ОВ и БРВ отмечена среди пациентов с 3 стадией заболевания и составила 48,1% и 44,6%, при средних сроках наблюдения 9,4 и 8,7 лет. При этом разница как в ОВ, так и в БРВ между пациентами с 1 и 2 стадиями против пациентов с 3 стадией достигла статистической значимости ($p=0,002$ и $p=0,004$, соответственно). ОВ и БРВ по стадиям представлены на рисунках 18 и 19.

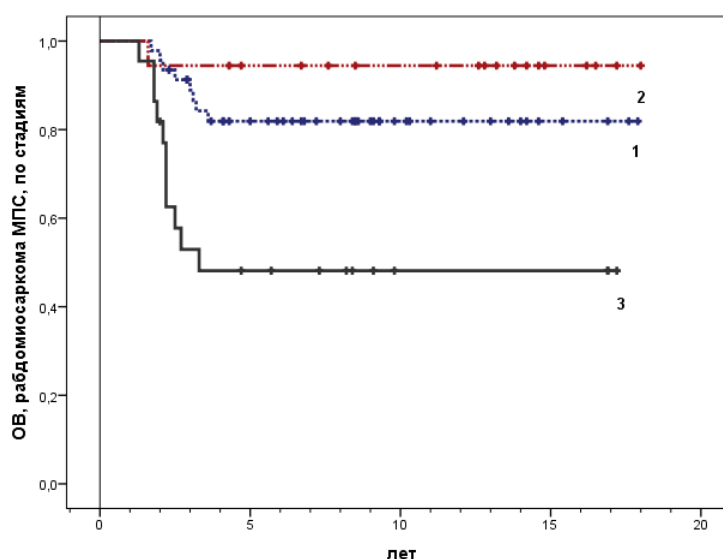


Рисунок 18 – 5-летняя ОВ пациентов в общей группе пациентов с РМС мочеполовой системы в зависимости от стадии. 1- 1 стадия, 2- 2 стадия, 3- 3 стадия. ОВ-81,9% vs. 94,4% vs. 48,1%, $p=0,23$ (1 vs. 2), $p=0,002$ (1 и 2 vs. 3).

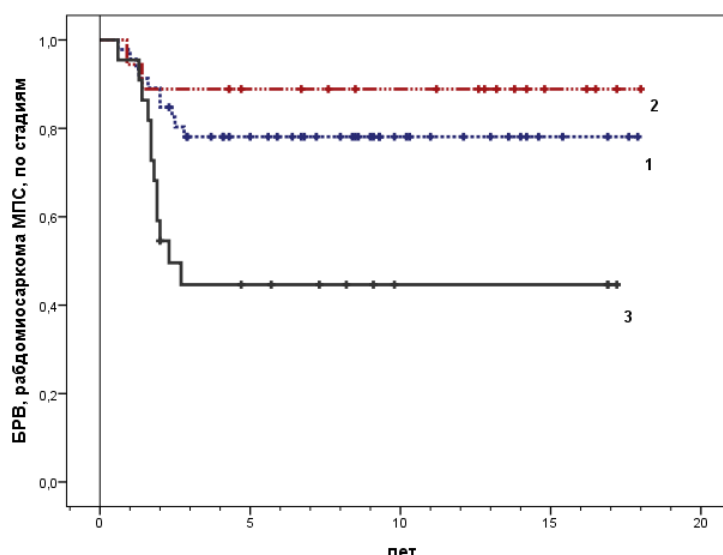


Рисунок 19 – 5-летняя БРВ пациентов в общей группе пациентов с РМС мочеполовой системы в зависимости от стадии. 1- 1 стадия, 2- 2 стадия, 3- 3 стадия. БРВ-78,1% vs. 88,9% vs. 44,6%, $p=0,36$ (1 vs. 2), $p=0,004$ (1 и 2 vs. 3).

Всего в группах пациентов с 1, 2 и 3 стадиями РМС мочеполовой системы при анализе ОВ зафиксированы 8 ($n=46$ пациентов), 1 ($n=18$ пациентов) и 11 ($n=22$ пациента) смертей пациентов, соответственно. При анализе БРВ зафиксировано 10, 2 и 12 рецидивов среди пациентов с 1, 2 и 3 стадиями, соответственно.

Сохранение резидуальной опухолевой массы после 4-8 курсов химиотерапии является фактором, негативно влияющим на выживаемость пациентов с РМС мочеполовой системы. В группе из 27 пациентов, оперированных повторно (операция по типу "second look") в связи с неполным ответом на лечение, наблюдалось 11 смертей, против 9 среди 59 пациентов, не получивших повторные операции. ОВ составила 59,3% при среднем сроке наблюдения 11,2 года против 84,5% при среднем сроке наблюдения 14,5 лет, соответственно ($p=0,017$). Значимая разница между группами выявлена и при анализе БРВ, которая составила 55,6% при среднем сроке наблюдения 10,4 года против 79,6% при среднем сроке наблюдения 12,8 лет, соответственно ($p=0,036$). В группах отмечено по 12 рецидивов среди 27 и 59 пациентов, соответственно (Рисунок 20 и 21).

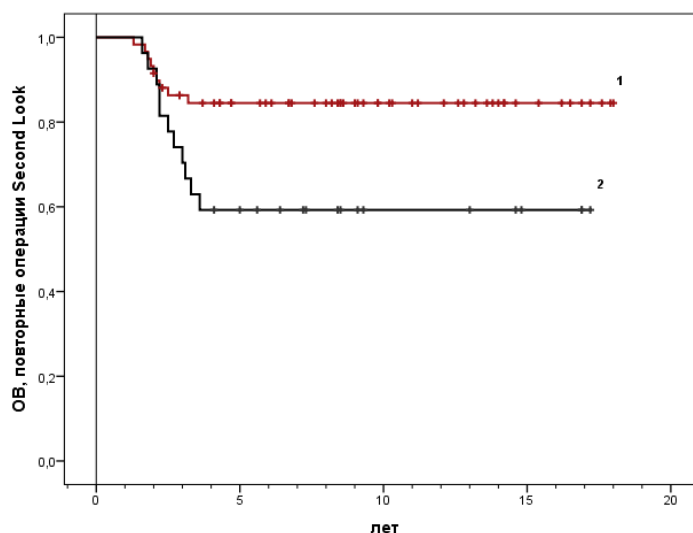


Рисунок 20 – 5-летняя общая выживаемость пациентов с РМС мочеполовой системы в зависимости от наличия остаточной опухоли после индуктивной терапии и повторной операции («second look»). 1- группа в которой не проводилась повторная операция, 2- группа в которой повторная операция проводилась. ОВ 84,5% vs. 59,3%, средний период наблюдения 14,5 vs.11,2 года, $p=0,017$.

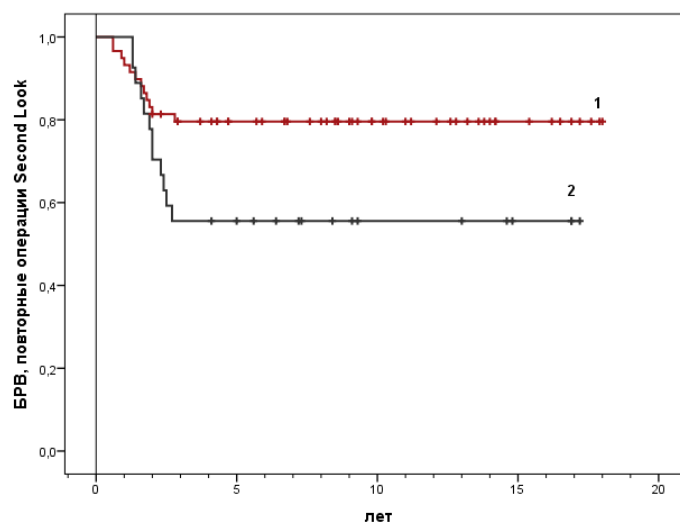


Рисунок 21 – 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с РМС мочеполовой системы в зависимости от наличия остаточной опухоли после индуктивной терапии и повторной операции («second look»). 1- группа в которой не проводилась повторная операция, 2- группа в которой повторная операция проводилась. БРВ 79,6% vs. 55,6%, средний период наблюдения 12,8 vs.10,4 года, $p=0,036$.

Еще более значимая разница при анализе как общей, так и безрецидивной выживаемости отмечена в группе пациентов, оперированных повторно, у которых при гистологическом исследовании обнаружены живые опухолевые клетки (патоморфоз 1-3 степени), против группы пациентов, у которых гистологически отмечен патоморфоз 4 степени (Рисунки 22 и 23). Так при анализе общей выживаемости в первой группе отмечено 9 смертей у 15 пациентов против 2 у 12 пациентов в группе с полным патоморфозом после индуктивной химиотерапии (ОВ составила 40% против 83,3% при среднем сроке наблюдения 8,4 против 13,8 лет, $p=0,027$). При анализе БРВ отмечено 10 против 2 случаев рецидива в группах, (БРВ составила 33,3% против 83,3% при средних сроках наблюдения 7,0 против 13,8 лет, $p=0,013$, соответственно).

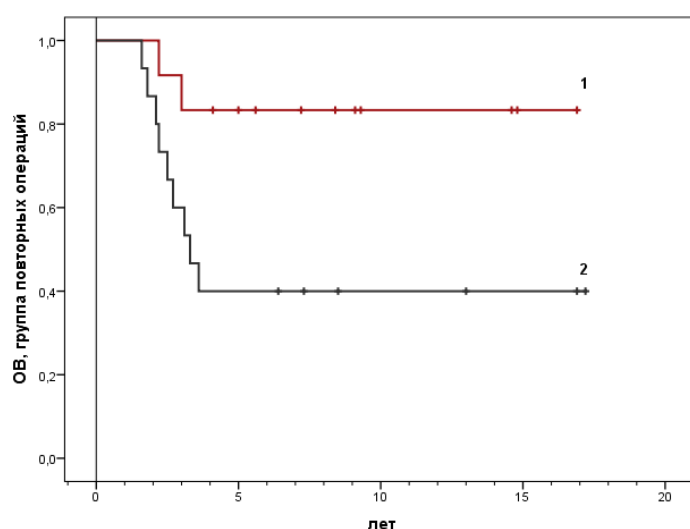


Рисунок 22 – 5-летняя общая выживаемость пациентов с РМС мочеполовой системы оперированных повторно («second look») в зависимости от обнаружения резидуальных опухолевых клеток. 1- опухолевых клеток не обнаружено (патоморфоз 4 ст.), 2- резидуальные опухолевые клетки (патоморфоз 1-3 ст.). ОВ 83,3% vs. 40%, средний период наблюдения 13,8 vs.8,4 года, $p=0,027$.

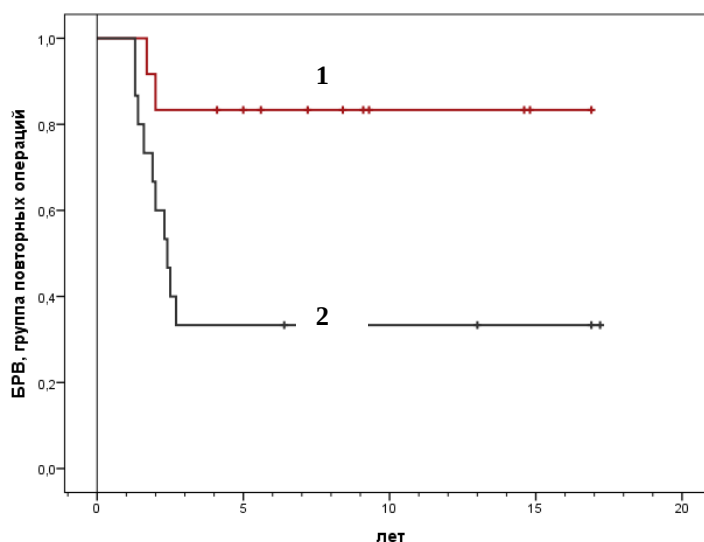


Рисунок 23 – 5-летняя безрецидивная выживаемость пациентов с РМС мочеполовой системы оперированных повторно («second look») в зависимости от обнаружения резидуальных опухолевых клеток. 1- опухолевых клеток не обнаружено (патоморфоз 4 ст.), 2- резидуальные опухолевые клетки (патоморфоз 1-3 ст.). БРВ 83,3% vs. 33,3%, средний период наблюдения 13,8 vs.7,0 года, $p=0,013$.

Учитывая данные о влиянии времени проведения ЛТ на эффективность лечения, нами проведена оценка ОВ и БРВ в группах пациентов, получивших ЛТ в срок 14 и менее недель от начала лечения ($n=30$), в срок более 14 недель от начала лечения ($n=25$) и в группе больных, где ЛТ не проводилась согласно требованиям протоколов лечения или по иным причинам ($n=31$). При оценке БРВ среди пациентов первой и третьей групп выявлено по 6 рецидивов, и 12 случаев рецидивов было диагностировано у пациентов, получивших ЛТ в срок > 14 недель (рисунок 24). БРВ составила 80% vs. 52% vs. 80,6%, при среднем сроке наблюдения 13,7 vs. 9,9 vs. 14,6 лет, среди больных 1, 2 и 3 групп, соответственно. ($p=0,93$ (1 vs. 3), $p=0,06$ (1 и 3 vs. 2)). Следует обратить внимание на выраженный тренд в сторону значимого снижения БРВ в группе пациентов с поздним началом ЛТ по сравнению с пациентами, которым ЛТ была начата в срок до 14 недель включительно, и даже с пациентами, которым ЛТ не проводилась.

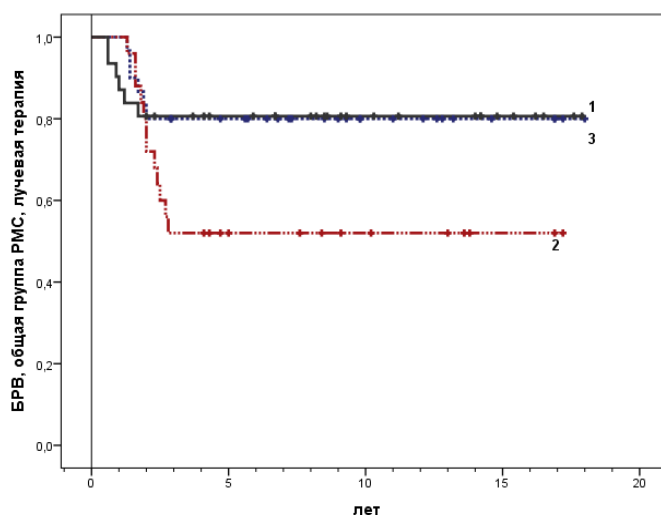


Рисунок 24 – 5-летняя БРВ пациентов в общей группе пациентов с RMS в зависимости проведения ЛТ и времени начала ЛТ. 1- ЛТ проводилась в срок 14 и менее недель от начала лечения, 2- ЛТ проводилась в срок более 14 недель от начала лечения, 3- ЛТ не проводилась согласно требованиям протокола или по иным причинам. БРВ – 80% vs. 52% vs. 80,6%, ср.срок-13,7 vs. 9,9 vs. 14,6 лет. $P=0,93$ (1 vs. 3), $p=0,06$ (1 и 3 vs. 2).

При оценке ОВ эти различия в зависимости от сроков начала ЛТ проявились более отчетливо и достигли значимых величин (Рисунок 25). Так 5-летняя ОВ составила 83,3% vs. 56% vs. 87%, при среднем сроке наблюдения 14,4 vs. 10,8 vs. 15,0 лет. Показатель достоверности $p=0,02$ при сравнении групп без проведения ЛТ и с ранним началом ЛТ (до 14 недель включительно), по сравнению с группой с началом ЛТ в срок > 14 недель.

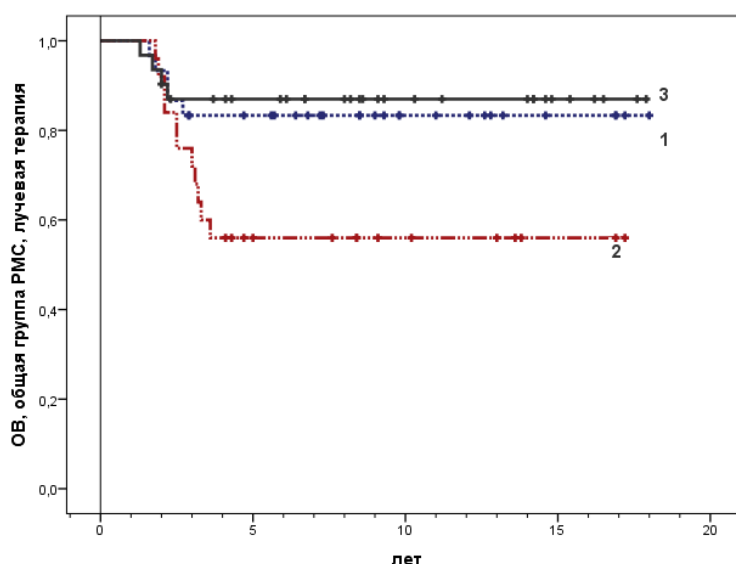


Рисунок 25 – 5-летняя ОВ пациентов в общей группе пациентов с РМС в зависимости проведения ЛТ и времени начала ЛТ. 1- ЛТ проводилась в срок 14 и менее недель от начала лечения, 2- ЛТ проводилась в срок более 14 недель от начала лечения, 3- ЛТ не проводилась согласно требованиям протокола или по иным причинам. ОВ – 83,3% vs. 56% vs. 87%, ср.срок-14,4 vs. 10,8 vs. 15,0 лет. $p=0,7$ (1 vs. 3), $p=0,02$ (1 и 3 vs. 2).

3.5. Анализ выживаемости в зависимости от локализации первичной опухоли

Группа пациентов с РМС мочевого пузыря и предстательной железы (группа МП_П)

Среди пациентов с РМС мочевого пузыря и предстательной железы констатировано 14 рецидивов у 38 больных за весь период наблюдения, составивший в среднем 12 лет. При этом 12 пациентов умерло (11 от прогрессирования заболевания и 1 пациент от токсичности терапии). Общая и безрецидивная выживаемость составили 68,4% и 63,2%, соответственно (Рисунки 26 и 27).

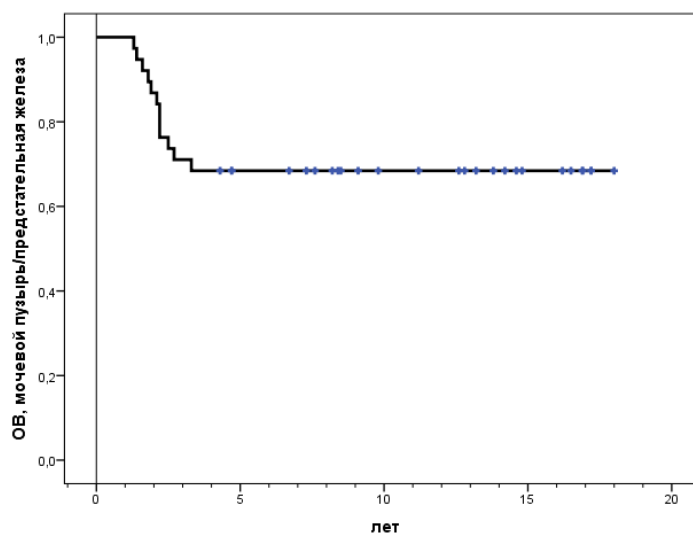


Рисунок 26 – 5-летняя ОВ пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты 68,4%, ср.срок наблюдения-13,0 лет.

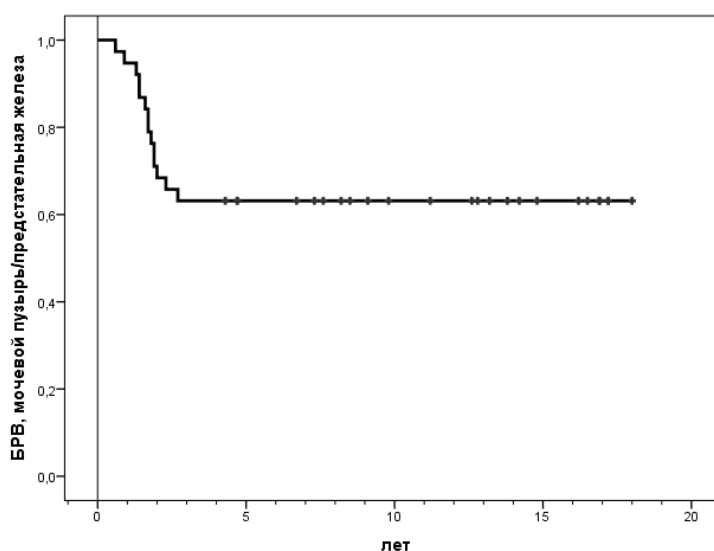


Рисунок 27 – 5-летняя БРВ пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты - 63,2%, ср.срок наблюдения -12,0 лет.

При анализе результатов лечения по клиническим подгруппам получены следующие данные: из 38 пациентов на момент анализа живы 26 и наблюдалось 12 цензурированных событий (смертей). Из них среди 6 пациентов в I клинической группой не отмечено ни одного цензурированного события, во II и III клинических группах отмечено 1 и 11 цензурированных событий, соответственно (рисунок 28). Таким образом, 10-летняя ОВ составила 100% vs.

92,9% vs. 38,9% в I, II и III клинических подгруппах при средних сроках наблюдения 14,4 vs. 13,9 vs. 9,2 года, соответственно ($p=0,51$ (I vs. II), $p=0,02$ (I и II vs. II vs. III)).

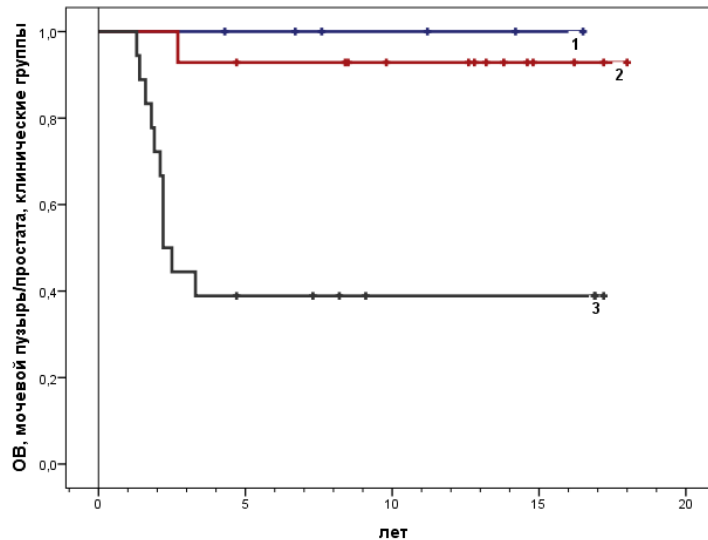


Рисунок 28 – 5-летняя ОВ пациентов с РМС мочевого пузыря и предстательной железы в зависимости от клинической группы. 1- I клиническая группа, 2- II клиническая группа, 3- III клиническая группа. ОВ-100% vs. 92,9% vs. 38,9%. ($p=0,51$ (I vs. II), $p=0,02$ (I и II vs. III)).

Рецидивы РМС не отмечены среди пациентов I клинической подгруппы, тогда, как во II и III подгруппах отмечено 3 и 11 случаев рецидива опухоли, соответственно. 10-летняя БРВ составили 100% vs. 78,6% vs. 38,9% в I, II и III клинических подгруппах при средних сроках наблюдения 13,9 vs. 13,4 vs. 8,7 лет, соответственно ($p=0,24$ (I vs. II), $p=0,02$ (I и II vs. III)).

Разница в ОВ и БРВ достигла достоверных величин только между пациентами III клинической подгруппы vs. пациентов I и II подгруппами (Рисунки 28 и 29).

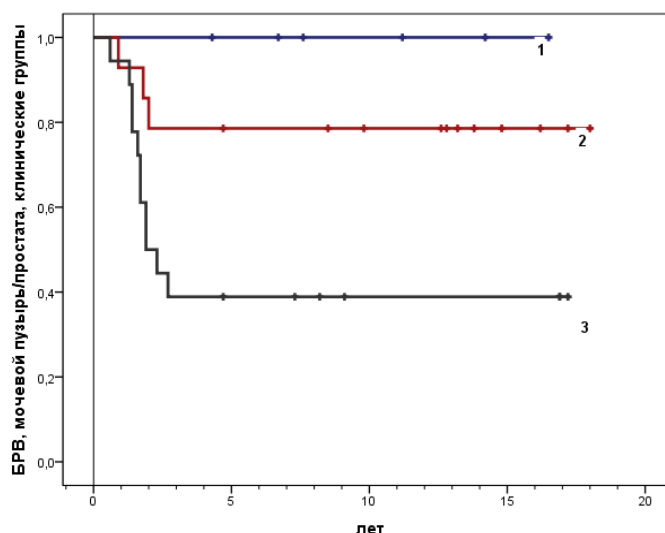


Рисунок 29 – 5-летняя БРВ всей группы с РМС мочевого пузыря и предстательной железы в зависимости от клинической группы. 1- I клиническая группа, 2- II клиническая группа, 3- III клиническая группа. БРВ-100% vs. 78,6% vs. 38,9%, $p=0,24$ (I vs. II), $p=0,02$ (I и II vs. III).

Анализ выживаемости в зависимости от стадии РМС также выявил четкую, значимую тенденцию к снижению показателей у пациентов с продвинутой стадией опухоли. Так среди пациентов с РМС МП_П 2 стадии ($n=18$) отмечено 2 рецидива и 1 случай смерти от прогрессирования болезни, тогда как при 3 стадии ($n=20$) эти показатели были 12 и 11, соответственно. Среди пациентов со 2 и 3 стадиями РМС ОВ и БРВ составили 94,4% vs. 45% и 88,9% vs. 40,0%, при средних сроках наблюдения 14,2 vs. 8,9 и 13,7 vs. 7,9 лет, соответственно ($p=0,002$ и $p=0,004$, соответственно) (Рисунки 30 и 31).

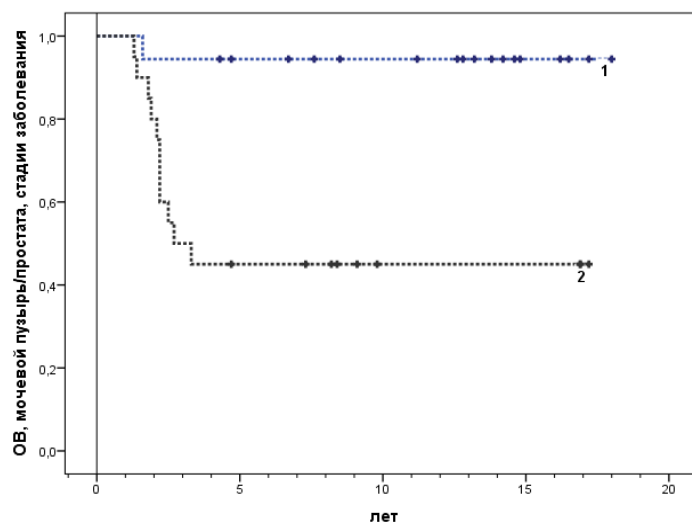


Рисунок 30 – 5-летняя ОВ пациентов в общей группе пациентов с РМС мочевого пузыря и предстательной железы в зависимости от стадии. 1- 2 стадия, 2- 3 стадия. ОВ – 94,4% vs. 45,0%, ср.срок-14,2 vs. 8,9 лет, $p=0,002$.

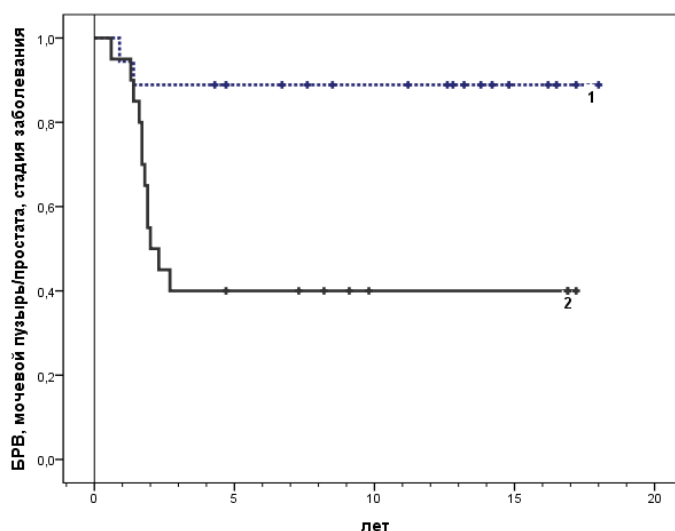


Рисунок 31 – 5-летняя БРВ пациентов в общей группе пациентов с РМС мочевого пузыря и предстательной железы в зависимости от стадии. 1- 2 стадия, 2- 3 стадия. БРВ – 88,9% vs. 40,0%, ср.срок-13,7 vs. 7,9 лет, $p=0,004$.

Группа пациентов с РМС влагалища и шейки матки (группа В_ШМ)

Среди пациентов с РМС влагалища и шейки матки констатировано 7 рецидивов у 23 больных за весь период наблюдения, составивший в среднем 10 лет. При этом 5 пациентов умерло от прогрессирования заболевания. Общая и

безрецидивная выживаемость составили 76,4% и 68,8%, соответственно (Рисунки 32 и 33).

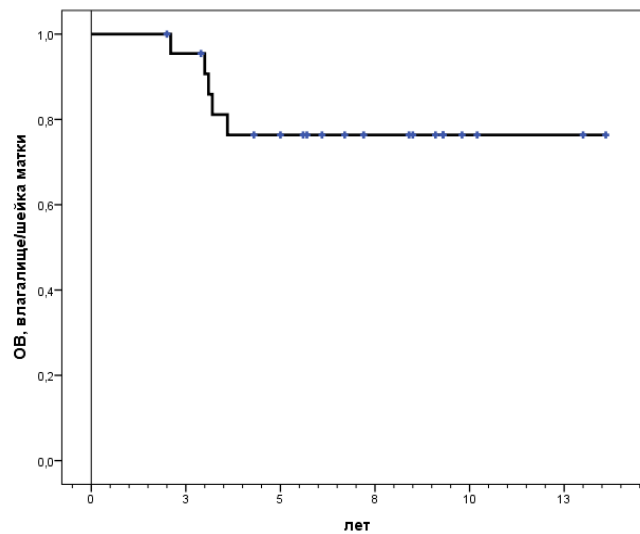


Рисунок 32 – 5-летняя ОВ пациентов с РМС влагалища и шейки матки, ОВ-76,4%, ср.срок наблюдения -11,1 лет.

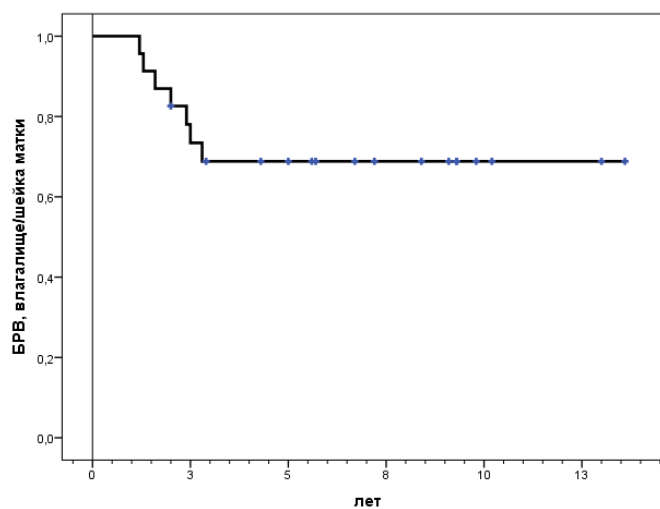


Рисунок 33 – 5-летняя БРВ пациентов с РМС влагалища и шейки матки, ОВ-68,8%, ср. срок наблюдения -10,0 лет.

При анализе результатов лечения по клиническим подгруппам получены следующие данные: из 23 пациентов на момент анализа живы 18 и наблюдалось 5 цензурированных событий (смертей). Из них среди 3 пациентов в I и II клинических группах не отмечено ни одного цензурированного события. Все погибшие (n=5) от прогрессирования пациенты относились к III клинической

группе. Таким образом, 10-летняя ОВ составила 100% vs. 100% vs. 64,6% в I, II и III клинических подгруппах при средних сроках наблюдения 12,4 vs. 13,9 vs. 9,0 года, соответственно ($p=0,26$ (I и II vs. III) (Рисунок 34).

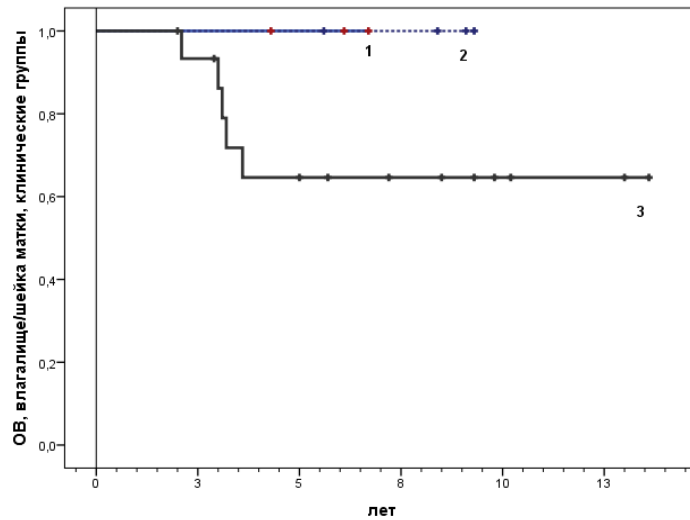


Рисунок 34 – 5-летняя БРВ пациентов в общей группе пациентов с РМС мочеполовой системы в зависимости от стадии. 1- 1 стадия, 2- 2 стадия, 3- 3 стадия. БРВ-78,1% vs. 88,9% vs. 44,6%, $p=0,36$ (1 vs. 2), $p=0,004$ (1 и 2 vs. 3).

Рецидивы РМС не отмечены среди пациентов II клинической подгруппы, тогда, как в I и III подгруппах отмечено 1 и 6 случаев рецидива опухоли, соответственно. 10-летняя БРВ составили 66,7% vs. 100% vs. 60,9% в I, II и III клинических подгруппах при средних сроках наблюдения 11,3 vs. 13,2 vs. 8,2 года, соответственно ($p=0,98$ (I vs. II), $p=0,25$ (I и II vs. III)). Разница в ОВ и БРВ не достигла достоверных величин между подгруппами. (Рисунки 34 и 35).

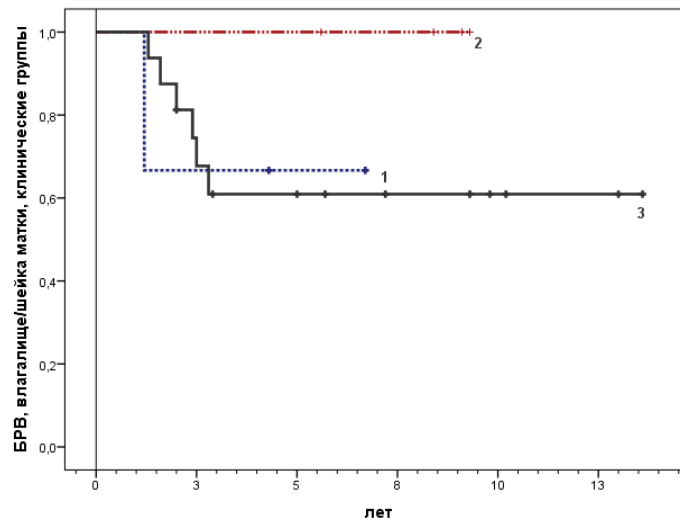


Рисунок 35 – 5-летняя БРВ всей группы с РМС влагалища и шейки матки в зависимости от клинической группы. 1- I клиническая группа, 2- II клиническая группа, 3- III клиническая группа. БРВ-66,7% vs. 100% vs. 60,9%. $p=0,98$ (I vs. II), $p=0,25$ (I и II vs. III).

Анализ ОВ и БРВ в зависимости от стадии заболевания для группы пациентов с РМС В_ШМ не может быть произведен в связи с мономорфностью популяции (1 стадия диагностирована у всех пациентов, кроме 2).

Группа пациентов с паратестикулярной РМС (группа ПТ)

Среди пациентов с паратестикулярной РМС констатировано 3 рецидива у 23 больных за весь период наблюдения, составивший в среднем 13,4 года. При этом 2 пациентов умерло от прогрессирования заболевания и один от инфекционных осложнений на фоне терапии. Общая и безрецидивная выживаемость составили 87,8% и 88%, соответственно. (Рисунок 36 и 37).

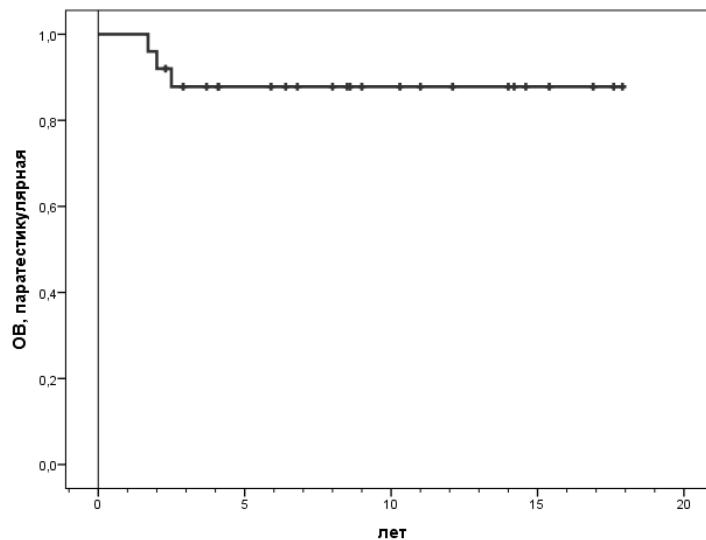


Рисунок 36 – 5-летняя ОВ всей группы с паранеопластической РМС. ОВ-87,8%, ср.срок наблюдения – 14,1 год.

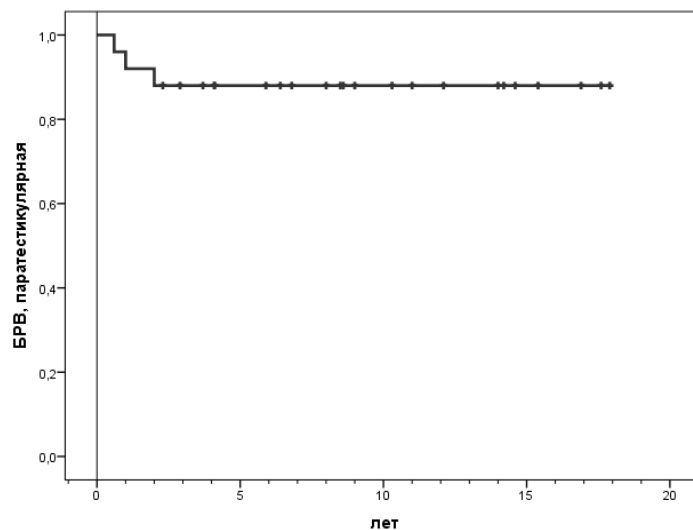


Рисунок 37 – 5-летняя БРВ всей группы с паранеопластической РМС. БРВ-88%, ср.срок наблюдения – 13,4 лет.

При анализе результатов лечения по клиническим подгруппам получены следующие данные: из 25 пациентов на момент анализа живы 22 и наблюдалось 3 цензурированных событий (смертей), по 1 событию в каждой клинической группе. Таким образом, 10-летняя ОВ составила 87,5% vs. 93,3% vs. 50% в I, II и III клинических подгруппах при средних сроках наблюдения 14,4 vs. 15,2 vs. 8,0 лет, соответственно ($p=0,6$ (I vs. II), $p=0,2$ (I и II vs. III)). (Рисунок 38).

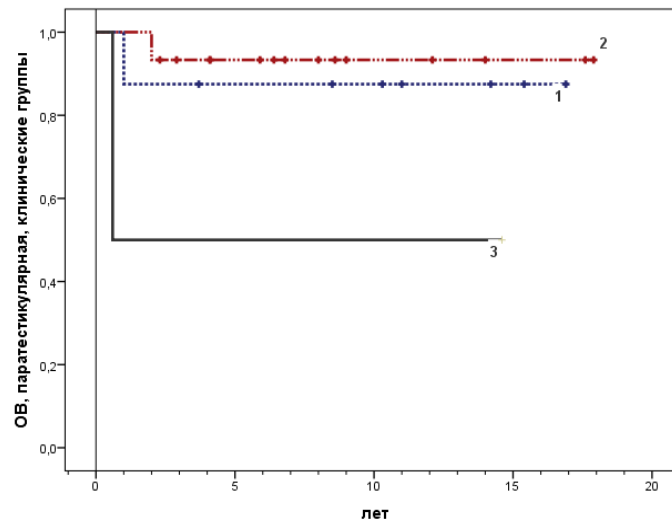


Рисунок 38 – 5-летняя ОВ пациентов с парастестикулярной РМС в зависимости от клинической группы. 1- I клиническая группа, 2- II клиническая группа, 3- III клиническая группа. ОВ-87,5% vs. 93,3% vs. 50%. $p=0,6$ (I vs. II), $p=0,2$ (I и II vs. III).

По 1 рецидиву РМС отмечено среди пациентов каждой из 2 клинических групп. 10-летняя БРВ составили 86,5% vs. 92,6% vs. 50% в I, II и III клинических подгруппах при средних сроках наблюдения 14,0 vs. 14,8 vs. 7,6 лет, соответственно ($p=0,6$ (I vs. II), $p=0,18$ (I и II vs. III)). (Рисунок 39). Разница в ОВ и БРВ не достигла достоверных величин между подгруппами.

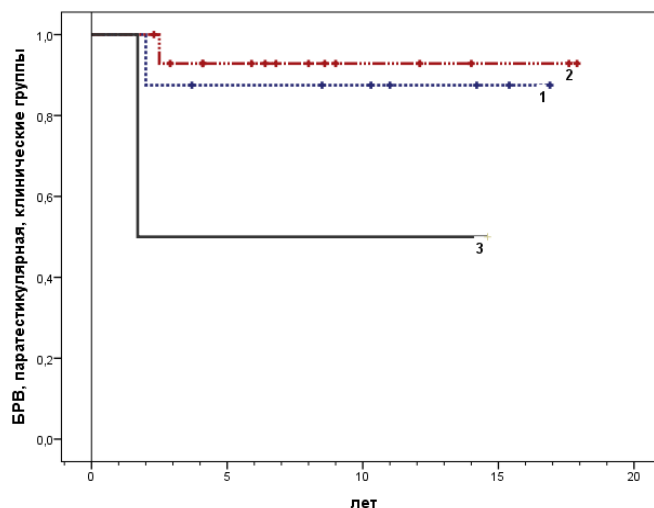


Рисунок 39 – 5-летняя БРВ всей группы с парастестикулярной РМС в зависимости от клинической группы. 1- I клиническая группа, 2- II клиническая группа, 3- III клиническая группа. БРВ-86,5% vs. 92,9% vs. 50%. $p=0,6$ (I vs. II), $p=0,18$ (I и II vs. III).

Анализ ОВ и БРВ в зависимости от стадии заболевания для группы пациентов с РМС ПТ не может быть произведен в связи с мономорфностью популяции (1 стадия диагностирована у всех 25 пациентов).

Таким образом, в нашей работе отмечена высокая, на уровне лучших мировых протоколов, как общая, так и БРВ в группе пациентов с эмбриональной РМС МПС низкого риска, составляющая 85% и 81%, соответственно. Так же подтверждены мировые тенденции к более низкой ОВ и БРВ среди пациентов с РМС промежуточного риска, 91% из которых в нашей работе имели первичные опухоли мочевого пузыря и простаты, у 74% первичная опухоль была размером >5 см и у 87% удалена макроскопически не радикально (III клиническая группа), т.е. каждый больной имел один или несколько неблагоприятных факторов, сказывающихся на результатах терапии. Также выявлена тенденция к уменьшению ОВ и БРВ у пациентов, получивших отсроченную лучевую терапию и значимое влияние на эти показатели факта наличия резидуальной опухоли после проведенной индуктивной терапии и, особенно, наличия живых клеток РМС в гистологическом материале после повторной операции.

Распределение пациентов с локализованной эмбриональной РМС МПС по группам риска в зависимости от локализации первичной опухоли, стадии и объема первичного хирургического вмешательства (клинической группы) с последующим риск-адаптированным лечением позволяет добиться высокой общей и безрецидивной длительной выживаемости на уровне 76,2% и 71,9%, соответственно. При этом показатели частоты возникновения рецидивов и выживаемости отличаются между группами низкого и промежуточного риска, что, прежде всего, обусловлено тем, что в группу промежуточного риска входят преимущественно пациенты с РМС мочевого пузыря и простаты, у которых первичная операция носит, как правило, макроскопически нерадикальный характер (пациентов с клинической группой III 87% против 25% в группах промежуточного и низкого риска, соответственно). ОВ и БРВ в группах промежуточного и низкого риска составила в нашем исследовании 51% против 85% и 81% против 47%, соответственно. При этом, фактор наличия резидуальной

опухоли на момент начала индуктивной терапии не удалось преодолеть путем интенсификации химиотерапии (включение в программу алкилирующих агентов и дополнительных препаратов), достоверно более частым использованием лучевой терапии (83% против 57%, соответственно) в значимо более высоких дозах (45,9 Гр против 41,6 Гр, соответственно).

При анализе ОВ и БРВ в зависимости от локализации первичной опухоли наименьшие показатели получены в группе пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты по сравнению с группами больных, у которых РМС локализовалась во влагалище или шейке матки или паратестикулярно (ОВ 68,4% против 76,4% против 87,8% и БРВ 63,2% против 68,8% против 88%, соответственно). При этом пациенты с РМС мочевого пузыря и простаты с 3 стадией или, относящиеся к III клинической группе, имели внутри группы значимо худшие результаты лечения по сравнению с пациентами со 2 стадией или I и II клиническими группами (БРВ 40% против 88,9%, стадии 3 против 2, $p=0,004$, и БРВ 38,9% против 100% против 78,6%, группы III, I и II, $p=0,02$, соответственно).

Принципиальное влияние на результаты лечения оказали сроки начала лучевой терапии, сохранение резидуальной опухоли на фоне проведения индуктивной терапии, наличие «живых» клеток опухоли, обнаруживаемых при повторной операции.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Следует отметить, что в процессе данной работы мы столкнулись с необходимостью проводить рестадирирование пациентов и перераспределение их по группам риска согласно общепринятым критериям, изложенным в главах "Обзор литературы" и "Материалы и методы". Первично, по субъективным причинам, часть включенных в анализ пациентов были произвольно отнесены в группу промежуточного риска и получали соответствующую терапию. При этом данные пациенты соответствовали критериям группы низкого риска. В нашем исследовании данные пациенты, после рестадирирования по принятым в России и мире критериям, были анализированы в той группе риска, куда они должны были бы быть отнесены первично. Также из анализа были исключены пациенты с метастазами (группа высокого риска), получавшие терапию по протоколу среднего риска.

Впервые в России всестороннему анализу подверглись данные по лечению больных с локализованной и местно-распространенной эмбриональной РМС мочеполовой системы, полученные на большой и мономорфной группе больных. Несмотря на то, что применялись различные протоколы, это не компрометирует полученные данные, т.к. во всех случаях речь шла о терапии, адаптированной к группам риска и стадиям опухоли. При этом длительность, интенсивность программ, набор и дозы препаратов были сравнимыми между собой. Полученные результаты общей и безрецидивной выживаемости для наших пациентов с локализованной эмбриональной РМС 76% и 72% сравнимы с результатами исследований северо-американских и европейских кооперативных групп. При этом как ОБ, так и БРВ разнились в группах низкого и промежуточного риска и составили 85% vs. 51% и 81% vs. 47%, соответственно, однако не достигли статистической достоверности. В рандомизированном исследовании результатов протокола IRS-IV, объединившем РМС всех локализаций, 3-х летняя ОБ в группе низкого риска так же была выше, чем в группе промежуточного риска и составила 95% vs. 78% у больных с эмбриональной РМС, а 5-х летняя БРВ составила 88%

vs. 76%. Относительно низкая ОВ и БРВ в группе промежуточного риска в нашем исследовании может быть объяснена, прежде всего тем, то мы анализировали только пациентов с РМС МПС. Таким образом, в группу промежуточного риска были отнесены пациенты в основном (91%) с поражением мочевого пузыря и простаты, тогда как в больших кооперативных исследованиях доля больных с этой локализацией не превышает 20%. При этом доля пациентов с 3 стадией заболевания составила 96%, а доля макроскопически нерадикально удаленных опухолей (III клиническая группа) 87%, против 30-35% и 40% в исследованиях IRS, где в группе промежуточного риска анализировались пациенты с различными локализациями и гистологическими вариантами РМС. Значение объема остаточной опухоли и первичной стадии РМС достоверно показано в работе. Так 10-летняя ОВ и БРВ в группе с 3 стадией была достоверно ниже, чем у пациентов с 1 и 2 стадиями и составили 48,1% и 44,6% против 81,9 и 94,4% и 78,1 и 88,9%, соответственно ($p=0,002$ и $0,004$, соответственно). У пациентов III клинической группы ОВ и БРВ составили 51,1% и 49,4%, что достоверно ниже, чем у пациентов, которые были первично прооперированы микро- или макроскопически радикально (I и II клинические группы), где эти показатели равнялись 64,1% и 93,8%, и 88,2% и 87,9%, соответственно ($p=0,004$ и $p=0,015$, соответственно). Также имеет значение тот факт, что в протоколах IRS-III и IRS-IV около 20% пациентов была проведена радикальная цистэктомия на первом этапе или на этапе повторной операции, что улучшило результаты лечения в целом. В рамках анализируемых программ НИИ ДОиГ радикальная цистэктомия была проведена только в 3% случаев. Учитывая то, что в американском протоколе пациенты с РМС мочевого пузыря и предстательной железы составили только 15% против 91% пациентов в нашем исследовании, объем и радикальность оперативного вмешательства оказали существенную роль на показатели выживаемости. Значимость объема оперативного лечения показали европейские и международные протоколы, в которых доля радикальных цистэктомий в частности, да и агрессивность программ первичной терапии в целом, традиционно ниже. Так общая выживаемость в немецком протоколе CWS-96 составила 88%

против 40% в группах больных с полной и неполной резекцией опухоли, соответственно. В протоколах SIOP MMT-84 и 95 результаты 5 летней ОВ и бессобытийной (БСВ) выживаемости для пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты составили 80% и 60% и 82% и 67%, соответственно. Таким образом, при анализе сравнимых групп пациентов промежуточного риска с РМС МПС, результаты, полученные в нашем исследовании, не отличались от приведенных в литературе.

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

исследования. Нами также не было обнаружено разницы в результатах лечения в зависимости от использованных режимов и комбинаций химиотерапии, при условии, что в группе промежуточного риска проводилась трехкомпонентная схема с включением одного из алкилирующих агентов. Следует отметить, что нарушение программного лечения негативно влияло на ОВ и БРВ. Так из 6 пациентов в группе низкого риска, отказавшихся от терапии или прервавших ее на различных этапах по объективным или субъективным причинам, 4 (67%) прогрессировали в различные сроки и погибли, а в группе промежуточного риска погибли от рецидива 3 (75%) из 4 прервавших терапию пациентов.

Анализ летальности, которая в нашем исследовании составила 2,3%, может косвенно свидетельствовать о нецелесообразности проведения интенсивной химиотерапии в группе низкого риска. Так один из погибших пациентов, относящийся к этой группе, получал терапию для промежуточного риска по программе ДОРМС-6, предусматривающую 8 чередующихся курсов VAC и VTC. Смерть больного наступила после 8 курса на фоне пневмонии. Пациент получил избыточную для его группы химиотерапию, увеличивающую риск инфекционных осложнений, который и реализовался у данного больного. Таким образом, правильное распределение по группам риска и проведение риск-адаптированной терапии позволяет не только уменьшать риск рецидива, но и снижает летальность на лечении, а, следовательно, увеличивает потенциально бессобытийную и общую выживаемости.

В опубликованных исследованиях имеются указания на то, что в группе пациентов старше 10 лет отмечается более высокий процент рецидивов. Нами не обнаружено достоверной разницы в ОВ и БРВ между группами больных в зависимости от их возраста при анализе групп старше и младше 10 лет. Показатели ОВ и БРВ составили 80,8% и 74,2%, и 81,3% и 67,7%, соответственно ($p=0,5$ и $p=0,2$, соответственно). Это объясняется тем, что мы анализировали только группу пациентов с локализованной эмбриональной РМС МПС, тогда как в приведенных в обзоре литературы исследованиях, РМС в большинстве случаев локализовалась на конечностях и туловище и в 15-20% случаев имела

альвеолярную гистологию. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что у подростков доля альвеолярной РМС с вышеуказанной локализацией нарастает по мере увеличения возраста больных. Ограничения параметром исследования, введенные нами, не позволили достоверно проявиться возрастным различиям в ОВ и БРВ. Более того, частота рецидивов в группе пациентов ≤ 10 лет была выше, хотя этот показатель и не достиг статистической значимости. Это может быть связано с двумя факторами. Во-первых, в группе пациентов ≤ 10 лет было больше пациентов с РМС мочевого пузыря и простаты (49% против 41%), во-вторых, количество микро- и макроскопически радикальных первичных операций было меньше (44% против 37% пациентов III клинической группы у детей ≤ 10 лет и >10 лет, соответственно). Технические трудности при выполнении операций, подсознательно щадящее отношение хирурга к маленьким детям при принятии решения о расширенных оперативных вмешательствах, щадящий подход к проведению лучевой терапии могли сыграть свою роль, и требуют подтверждения и осмысления результатов на более репрезентативной группе пациентов.

Анализ результатов терапии в зависимости от локализации первичной опухоли не принес сюрпризов. Максимальные показатели ОВ и БРВ 87,8% и 88% достигнуты у пациентов с паратестикулярной эмбриональной РМС. Все больные с этой локализацией получали терапию в группе низкого риска. При этом, несмотря на высокие показатели выживаемости, имелась тенденция к увеличению количества рецидивов в группе нерадикально прооперированных пациентов (клиническая группа III), хотя эта разница и не достигла статистической достоверности. Та же тенденция отмечена при анализе пациентов с РМС влагалища и шейки матки, где ОВ и БРВ составили 76,4% и 68,8%, соответственно. При этом ОВ в клинических группах I и II у пациентов с этой локализацией составила 100%, а в III клинической группе только 64,6%. Среди больных с РМС мочевого пузыря и простаты разница в ОВ и БРВ в зависимости от клинической группы достигла статистической значимости для обоих показателей и составила 38,9% против 100% и 92,3%, и 38,9% против 100% и

78,6% для групп III против I и II, соответственно ($p=0,02$ и $p=0,02$, соответственно). Также в этой группе пациентов подтверждена значимость объема первичной опухоли и стадия заболевания и их влияние на результаты терапии. Так у пациентов с 1 и 2 стадиями РМС мочевого пузыря и простаты ОВ и БРВ составили 94,4% и 88,9% против 45% и 40% а группе с 3 стадией, соответственно ($p=0,002$ и $p=0,004$, соответственно). При этом все пациенты с продвинутой стадией РМС и нерадикальной первичной операцией получили адекватный объем как химиотерапии, включающей не менее 3 препаратов, так и лучевой терапии.

Что касается времени начала и объема лучевой терапии, то наши данные поддерживают точку зрения о целесообразности ее раннего проведения в процессе индукции на весь первичный объем опухоли. При анализе 55 пациентов, у 30 из которых, лучевая терапия проводилась в сроки ≤ 14 недель (11 (10-14)) и, у 25, в сроки >14 недель (21 (15-26)) не выявлено достоверных различий между группами по виду проводимой терапии, объемам, клиническим группам, стадиям и средним полученным дозам. Напротив, отмечена достоверная разница в ОВ, которая составила 83,3% и 56% в группах с лучевой терапией в срок ≤ 14 и > 14 недель. Еще большая разница отмечена при анализе частоты рецидивов и БРВ, которая составила 80% и 52%, соответственно. При этом средняя доза лучевой терапии была сравнима и составила 42,9 (20-56) и 43,2 (15-50) Гр, соответственно. При анализе проведения лучевой терапии в нашем исследовании обнаружена еще одна любопытная тенденция к более позднему началу лучевой терапии у пациентов с клинической группой III. Так средний срок начала лучевой терапии у пациентов этой группы составил 17,1 (10-26) недель против 14,3 (11-18) и 13,5 (10-22) недель в клинических группах I и II ($p<0,001$). При этом дозы лучевой терапии значимо не отличались. При этом в группе III было проведено значимо больше повторных операций, чем в других клинических группах, что сказывалось на времени начала лучевой терапии у пациентов с резидуальной опухолевой массой. Также имелась тенденция рассчитывать в этой группе на сокращение резидуальной опухоли на фоне индуктивной химиотерапии, что так же негативно

сказывалось на сроках проведения локального лечения. Мы считаем, что необходимо предусмотреть проведение лучевой терапии в сроки до 14 недель от начала лечения независимо от клинической группы и стадии РМС, а так же ответа на индуктивную химиотерапию. Планируемые повторные операции типа "second look" не должны удлинять сроки начала лучевой терапии и проводиться после нее, при условии наличия показаний. Доза лучевой терапии может быть снижена только в группе низкого риска у пациентов с I и II стадиями заболевания при условии благоприятной локализации опухоли. Так в нашем исследовании в группе низкого риска была достигнута высокая ОВ и БРВ, несмотря на то, что суммарная доза лучевой терапии была достоверно ниже в этой группе, чем у пациентов группы промежуточного риска (41,6 против 45,9 Гр, $p=0,049$). То же утверждение справедливо и для больных с 1 и 2 стадиями опухоли, где средняя суммарная доза составила 41,7 и 39,7 Гр, соответственно, по сравнению 47,1 Гр у пациентов с 3 стадией ($p=0,001$).

Отдельного внимания и обсуждения заслуживает группа пациентов с эмбриональной локализованной РМС МПС, у которых резидуальная опухолевая масса сохранялась после 4-8 курсов индуктивной химиотерапии. В этой группе как ОВ, так и БРВ были значимо ниже, чем среди пациентов, достигших полного эффекта после операции и/или комбинированного лечения (59% против 85% и 56% против 80%, $p=0,017$ и $0,036$, соответственно). При этом, если после повторной операции, проведенной в среднем на 19,7 (неделе 8-40), выявлялись живые клетки опухоли (56% случаев), то это дополнительно негативно сказывалось на результатах (ОВ и БРВ 40% против 83,3% и 33,3% против 83,3% при наличии живых опухолевых клеток и их отсутствии при повторной операции, $p=0,027$ и $p=0,013$, соответственно). Выявленная тенденция к ухудшению прогноза при наличии резидуальной опухоли полностью согласуется с результатами зарубежных исследований. В протоколе IRS-IV ОВ и БРВ составили 67% против 89% и 53% против 81% в группах с обнаруженными резидуальными клетками РМС и без таковых, соответственно. Опухолевые клетки были выявлены в 59% повторных операций. Интересно, что, хотя повторные

операции в протоколе IRS-IV проводились на 46-47 неделе от начала лечения, результаты выживаемости были сравнимы с представленными нами, где больные в среднем оперировались повторно более чем в 2 раза раньше, что может свидетельствовать о низкой эффективности химиотерапии при сохранении макроскопической опухоли на фоне индуктивного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать следующие заключения. Во-первых, для получения высоких показателей излечения пациентов с локализованной РМС МПС необходимо их четкое распределение и лечение в зависимости от клинических групп, стадий и групп риска согласно современным критериям. Во-вторых, нет необходимости перелечивать пациентов низкой группы риска, включая в химиотерапевтические схемы дополнительные препараты и удлиняя продолжительность лечения. Более того, возможно рассмотреть возможность снижения дозы лучевой терапии у пациентов этой группы риска при благоприятной локализации опухоли 1a и 2a стадий до 40-42 Гр без ущерба для результатов лечения. В-третьих, целесообразно интенсифицировать химиотерапию для пациентов группы промежуточного риска с тем, чтобы доза циклофосфана составляла не менее $2000 \text{ мг/м}^2/\text{курс}$ или эквивалентную дозу по ифосфамиду. И нецелесообразно добавлять к схеме лечения дополнительные препараты при наличии выраженного клинического и радиологического ответа на индуктивную терапию. В-четвертых, необходимо начинать ЛТ в ранние сроки (до 14 недель от начала лечения) и проводить ее в полном объеме без снижения доз для пациентов III клинической группы и с первичными опухолями $>5 \text{ см}$. В-пятых, с целью предотвращения развития химиорезистентности опухоли, кажется необходимым проводить повторные операции на 18-22 неделях от начала лечения при сохранении резидуальной опухолевой массы и интенсифицировать лечение при обнаружении живых клеток РМС в удаленном образце. В этом случае следует не только изменять схемы химиотерапии, но и применять более агрессивную хирургическую тактику и максимально возможные дозы и объемы лучевой терапии. В целом, более агрессивная тактика в отношении эмбриональной РМС, свойственная североамериканской группе COG по сравнению с европейскими группами, кажется нам оптимальной для применения в условиях российской системы онкологической помощи детям.

ВЫВОДЫ

1. Распределение пациентов с локализованной эмбриональной РМС МПС по группам риска согласно современным критериям и проведение риск-адаптированной терапии позволяет добиться высокой 10-летней общей и безрецидивной выживаемости в 76,2% и 71,9%, соответственно, с тенденцией к более низким показателям в группе промежуточного риска по сравнению с группой низкого риска (ОВ и БРВ 51% против 85% и 47% против 81%, $p=0,16$ и $0,2$, соответственно).

2. Основными факторами, влияющими на прогноз и результаты терапии, являются стадия заболевания и радикальность первичного оперативного вмешательства (клиническая группа). Достоверно меньшая ОВ 48,1% и 51,1% и БРВ 44,6% и 49,4%, достигнуты в группах пациентов с 3 стадией и III клинической группой по сравнению с менее продвинутыми стадиями и макроскопически радикально прооперированными пациентами (клинические группы I и II) ($p=0,002$ и $0,004$, и $p=0,004$ и $0,015$, соответственно).

3. В группе низкого риска проведение индуктивной терапии только препаратами винкристин и актиномицин Д и щадящие подходы к проведению лучевой терапии обеспечивают высокую ОВ 85% и БРВ 81% при потенциальном уменьшении риска развития отдаленных осложнений. Добавление других алкилирующих агентов, увеличение СОД лучевой терапии более 42 Гр нецелесообразно.

4. Индуктивная терапия в группе промежуточного риска должна включать в себя не менее 3 химиопрепаратов с обязательным использованием циклофосфана в курсовой дозе не менее 2000 мг/м^2 или эквивалентной дозы ифосфамида. Решение о добавлении других химиопрепаратов может быть принято при отсутствии клинического ответа на первые 3-4 курса индукции у пациентов из III клинической группы.

5. Проведение лучевой терапии ранее 14 недели от начала лечения достоверно увеличивает ОВ и улучшает БРВ по сравнению с группой пациентов,

где лучевая терапия проводится в более поздние сроки (ОВ 83,3% против 56%, и БРВ 80% против 50%, $p=0,02$ и $p=0,06$, соответственно).

6. Сохранение резидуальной опухоли к 18-22 неделям индуктивной терапии достоверно снижает ОВ и БРВ по сравнению с группой пациентов, достигших полной ремиссии (ОВ 59,3% против 84,5% и БРВ 55,6% против 79,6%, $p=0,017$ и $p=0,036$, соответственно), и требует интенсификации последующей химиотерапии и более агрессивного подхода к местному лечению. Обнаружение «живых» опухолевых клеток в резидуальной опухоли еще более снижает ОВ 40% против 83,3% и БРВ 33,3% против 83,3% ($p=0,027$ и $p=0,013$) и может рассматриваться как показание для расширенного оперативного вмешательства и проведения лучевой терапии в максимальных дозах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для получения современных результатов лечения локализованной РМС МПС у детей и снижения частоты отдаленных и неблагоприятных эффектов терапии необходимо четко распределять больных по группам риска согласно современных критериев групп COG или SIOP с учетом расположения первичной опухоли, стадии, клинической группы и гистологии. Недопустим произвольный, субъективный подход к распределению по группам риска.

2. На этапе первичного хирургического лечения нецелесообразно проводить калечащие, расширенные операции при отсутствии строгих показаний, однако следует стремиться к наиболее полному удалению опухолевой массы с тем, чтобы в клиническом протоколе не менее 90% больных с паратестикулярной РМС, не менее 50% больных с РМС влагалища и шейки матки и не менее 30% больных с РМС мочевого пузыря и простаты первично были отнесены к I и II клиническим группам.

3. Пациенты группы низкого риска должны получать программное лечение с включением 2 препаратов (винкристин и актиномицин Д). Лучевая терапия в этой группе может не проводиться больным с Ia и IIa стадиями при условии отсутствия резидуальной опухоли. При необходимости проведения лучевой терапии суммарная доза должна составлять 38-42 Гр.

4. В программу лечения группы промежуточного риска должны входить не менее 3-х препаратов с обязательным включением циклофосфида с курсовой дозой не ниже 2000 мг/м^2 или эквивалентной дозы ифосфида. Включение на первом этапе индукции других химиопрепаратов, таких как топотекан, антрациклины и т.п. нецелесообразно и должно быть зарезервировано для пациентов с неполным ответом в первые 16-18 недель от начала терапии.

5. Лучевую терапию, при наличии показаний, целесообразно начинать не позднее 14 недели от начала лечения и проводить ее в полном объеме у пациентов с 3 стадией и из III клинической группы (макроскопически неполная

первичная резекция), даже при условии наличия у них полного эффекта от индуктивной химиотерапии.

6. При сохранении резидуальной опухоли к 18-22 неделе от начала лечения в клинической группе III следует предусмотреть повторную операцию и интенсифицировать последующую терапию, в том числе, в зависимости от результатов гистологического исследования. Интенсификация терапии включает в себя, как введение в схему новых лекарственных препаратов (топотекан, антрациклины, этопозид, другие алкилирующие агенты), так и применение агрессивного хирургического подхода вплоть до выполнения органоуносящих операций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БРВ – безрецидивная выживаемость

БСВ – бессобытийная выживаемость

Гр – грей

ДГТ – дистанционная гамма-терапия

ЛТ – лучевая терапия

МП_П - РМС мочевого пузыря и предстательной железы

МПС - мочеполовая система

ОВ - общая выживаемость

ПТ - паратестикулярная РМС

РМС - рабдомиосаркома

ШМ_В - РМС влагалища и шейки матки

COG – Детская Онкологическая группа

CWS – протокол лечения мягкотканых сарком немецкой группы

IRS – протокол лечения рабдомиосаркомы группы COG

MMT – протокол лечения мягкотканых сарком группы SIOP

SIOP – Международное общество детских онкологов

TNM - международная классификация стадий злокачественных новообразований

VA - винкристин, актиномицин Д

VAC - винкристин, актиномицин Д, циклофосфан

VAI - винкристин, актиномицин Д, ифосфамид

VAIA - винкристин, актиномицин Д, ифосфамид, адриамицин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дурнов, Л.А. Детская онкология / Л.А. Дурнов, Г.В. Голдобенко // Опухоли мягких тканей у детей. 2-е издание, Глава XV. – М.: Медицина, 2002. – 600 с.
2. Исмаил-заде, Р.С. Результаты лечения рабдомиосаркомы у детей / Р.С. Исмаил-заде, Н.В. Сачивко, и др. // Актуальные вопросы детской онкологии и гематологии. Материалы VIII междунар. симп. 27-29 апреля 2000, г. Минск. – Минск.: БелЦНМИ, 2000.
3. Шароев, Т.А. Рабдомиосаркома у детей (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Тимур Ахметович Шароев. – Москва, 1999. – 42 с.
4. Andrassy, R.J. Rhabdomyosarcoma / R.J. Andrassy // Seminars in Pediatric Surgery. – 1997. – Vol. 6, N 1. – P. 17-23.
5. Arndt, C.A. What constitutes optimal therapy for patients with rhabdomyosarcoma of the female genital tract? / C.A. Arndt, S.S. Donaldson, J.R. Anderson et al. // Cancer. – 2001. – Vol. 91, N 12. – P. 2454-2468.
6. Arndt, C. Does bladder preservation (as a surgical principle) lead to retaining bladder function in bladder/prostate rhabdomyosarcoma? Results from Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV / C. Arndt, D. Rodeberg, P.P. Breitfeld et al. // Journal of Urology. – 2004. – Vol. 171, N 6 (Pt. 1). – P. 2396-2403. DOI: 10.1097/01.ju.0000127752.41749.a4.
7. Arndt, C.A. Significance of persistent mature rhabdomyoblasts in bladder/prostate rhabdomyosarcoma: Results from IRS IV / C.A. Arndt, S. Hammond, D. Rodeberg, S. Qualman // Journal of Pediatric Hematology/Oncology. – 2006. – Vol. 28, N 9. – P. 563-567. DOI: 10.1097/01.mph.0000212978.21372.97.
8. Arndt, C. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803 / C. Arndt, J. Stoner, D.S. Hawkins et al. // Journal of Clinical Oncology – 2009. – Vol. 27, N 31. – P. 5182-5188. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.3768.

9. Baker, K.S. Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV / K.S. Baker, J.R. Anderson, M.P. Link et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2000. – Vol. 18, N 12. – P. 2427-2434. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.12.2427.
10. Bradley, J. Treatment Approach and Outcomes in Infants with Localized Rhabdomyosarcoma: A Report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. / J. Bradley, M. Kayton, Y. Chi et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2019. – Vol. 103, N 1. – P. 19-27. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.017.
11. Crist, W. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study / W. Crist, E.A. Gehan, A.H. Ragab et al. // Journal of Clinical Oncology. – 1995. – Vol. 13, N 3. – P. 610-630. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.3.610.
12. Crist, W.M. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease / W.M. Crist, J.R. Anderson, J.L. Meza et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2001. – Vol. 19, N 12. – P. 3091-3102. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.12.3091.
13. Donaldson, S.S. Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma – a report from the IRSG / S.S. Donaldson, J. Meza, J.C. Breneman et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2001. – Vol. 51, N 3. – P. 718-728. DOI: 10.1016/s0360-3016(01)01709-6.
14. Donaldson, S.S. Rhabdomyosarcoma: many similarities, a few philosophical differences / S.S. Donaldson, J.R. Anderson // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 23, N 12. – P. 2586-2587. DOI: 10.1200/JCO.2005.11.909.
15. Ermoian, R.P. 45 Gy is not sufficient radiotherapy dose for Group III orbital embryonal rhabdomyosarcoma after less than complete response to 12 weeks of ARST0331 chemotherapy: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group / R.P. Ermoian, J. Breneman, D. Walterhouse, et al. // Pediatric Blood and Cancer. – 2017. – Vol. 64, N 9. DOI: 10.1002/pbc.26540.

16. Ferrari, A. Paratesticular rhabdomyosarcoma: report from the Italian and German cooperative group / A. Ferrari, G. Bisogno, M. Casanova et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – 20, N 2. – P. 449-455. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.2.449.
17. Ferrer, F.A. Bladder/prostate rhabdomyosarcoma. Past, present, and future / F.A. Ferrer, M. Isakoff, M.A. Koyle // *Journal of Urology*. – 2006. – Vol. 176, N 4 (Pt. 1). – P. 1283-1291. DOI: 10.1016/j.juro.2006.06.019.
18. Flamant, F. Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcomas in childhood and adolescence. Results of the second study of the International Society of Paediatric Oncology MMT 84 / F. Flamant, C. Rodary, A. Rey et al. // *European Journal of Cancer*. – 1998. – Vol. 34, N 7 – P. 1050-1062. DOI: 10.1016/s0959-8049(98)00024-0.
19. Hawkins, D.S. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Soft tissue sarcomas / D.S. Hawkins, S.L. Spunt, S.X. Skapek et al. // *Pediatric Blood and Cancer*. – 2013. – Vol. 60, N 6. – P. 1001-1008. DOI: 10.1002/pbc.24435.
20. Hibbitts, E. Refinement of risk stratification for childhood rhabdomyosarcoma using FOXO1 fusion status in addition to established clinical outcome predictors: A report from the Children's Oncology Group / E. Hibbitts, Y. Chi, D. Hawkins et al. // *Cancer Medicine*. – 2019. – Vol. 8, N 14. – P. 6437-6448. DOI: 10.1002/cam4.2504.
21. Koscielniak, E. Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86 / E. Koscielniak, D. Harms, G. Henze et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1999. – Vol. 17, N 12. – P. 3706-3719. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.12.3706.
22. Malempati, S. Rhabdomyosarcoma: Review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee Experience and Rationale for Current COG Studies / S. Malempati, D. Hawkins // *Pediatric Blood and Cancer*. – 2012. – Vol. 59, N 1. – P. 5-10. DOI: 10.1002/pbc.24118.
23. Martelli, H. Conservative therapy plus brachytherapy for boys with prostate and/or bladder neck rhabdomyosarcoma: a single team experience / H. Martelli, C. Maie-Meder, S. Branchereau et al. // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2009. – Vol. 44, N 1. – P. 190-196. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.10.040.

24. Maurer, H.M. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report / H.M. Maurer, M. Beltangady, E.A. Gehan et al. // *Cancer*. – 1988. – Vol. 61, N 2. – P. 209-220. DOI: 10.1002/1097-0142(19880115)61:2<209::aid-cncr2820610202>3.0.CO;2-1.
25. Maurer, H.M. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II / H.M. Maurer, E.A. Gehan, M. Beltangady et al. // *Cancer*. – 1993. – Vol. 71, N 5. – P. 1904-1922. DOI: 10.1002/1097-0142(19930301)71:5<1904::aid-cncr2820710530>3.0.co;2-x.
26. Meyer, W.H. Playing bad cards properly: challenges to improving cure rates in rhabdomyosarcoma / W.H. Meyer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30, N 20. – P. 2431-2433. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.4275.
27. Meza, J.L. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies III and IV. The Children's Oncology Group / J.L. Meza, J. Anderson, A.S. Pappo, W.H. Meyer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24, N 24. – P. 3844-3851. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3801.
28. Oberlin, O. Randomized comparison of intensified sixdrug versus standard three-drug chemotherapy for high-risk nonmetastatic rhabdomyosarcoma and other chemotherapy-sensitive childhood soft tissue sarcomas: long-term results from the International Society of Pediatric Oncology MMT95 study / O. Oberlin, A. Rey, J.S. de Toledo et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30, N 20. – P. 2457-2465. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.3287.
29. Ortega, J.A. Presence of well-differentiated rhabdomyoblasts at the end of therapy for pelvic rhabdomyosarcoma: implications for outcome / J.A. Ortega, J. Rowland, H. Monforte et al. // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. – 2000. – Vol. 22, N 2. – P. 106-111. DOI: 10.1097/00043426-200003000-00005.
30. Raney, B. Late effects in 164 patients with rhabdomyosarcoma of the bladder/prostate region: a report from the International Workshop / B. Raney, J. Anderson, M. Jenney // *Journal of Urology*. – 2006. – Vol. 176, N 5. – P. 2190-2195. DOI: 10.1016/j.juro.2006.07.064.

31. Raney, B. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): Major Lessons From the IRS-I Through IRS-IV Studies as Background for the Current IRS-V Treatment Protocols / B. Raney, H. Maurer, J. Andrassy et al. // *Sarcoma*. – 2001. – Vol. 5, N 1. – P. 9-15. DOI: 10.1080/13577140120048890.
32. Raney, B. Impact of tumor viability at second-look procedure before completing treatment on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group protocol IRS-IV 1991–97: a report from the Children’s Oncology Group / B. Raney, J. Stoner, J. Anderson et al. // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2010. – Vol. 45, N 11. – P. 2160-2168. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.07.021.
33. Raney, R.B. Jr. Primary chemotherapy with or without radiation therapy and/or surgery for children with localized sarcoma of the bladder, prostate, vagina, uterus, and cervix. A comparison of the results in Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II / R.B. Raney Jr., E.A. Gehan, D.M. Hays et al. // *Cancer*. – 1990. – Vol. 66, N 10. – P. 2072-2081.
34. Raney, R.B. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 Protocol, Using Vincristine and Dactinomycin With or Without Cyclophosphamide and Radiation Therapy, for Newly Diagnosed Patients With Low-Risk Embryonal Rhabdomyosarcoma: A Report From the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children’s Oncology Group / R.B. Raney, D. Walterhouse, J.L. Meza et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29, N 10. – P. 1312-1318. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.4469.
35. Rodeberg, D.A. Comparison of outcomes based on treatment algorithms for rhabdomyosarcoma of the bladder/prostate: combined results for the Children’s Oncology Group, German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study, Italian Cooperative Group, and International Society of Pediatric Oncology Malignant Mesenchymal Tumors Committee / D.A. Rodeberg, J.R. Anderson, C.A. Arndt et al. // *International Journal of Cancer*. – 2011. – Vol. 128, N 5. – P. 1232-1239. DOI: 10.1002/ijc.25444.
36. Rogers, T. Paratesticular rhabdomyosarcoma in children and adolescents- Outcome and patterns of relapse when utilizing a nonsurgical strategy for lymph node staging: Report from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Malignant

Mesenchymal Tumour 89 and 95 studies / T. Rogers, V. Minard-Colin, N. Cozic et al. // *Pediatric Blood and Cancer*. – 2017. – Vol. 64, N 9. DOI: 10.1002/pbc.26486.

37. Seitz, G. Treatment efficiency, outcome and surgical treatment problems in patients suffering from localized embryonal bladder/prostate rhabdomyosarcoma: a report from the Cooperative Soft Tissue Sarcoma Trial CWS-96 / G. Seitz, T.M. Dantonello, C. Int-Veen et al. // *Pediatric Blood and Cancer*. – 2011. – Vol. 56, N 5. – P. 718-724. DOI: 10.1002/pbc.22950.

38. Stevens, M.C. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology – SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89 / M.C. Stevens, A. Rey, N. Bouvet et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23, N 12. – P. 2618-2628. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.130.

39. Stevens, M.C. Treatment for childhood rhabdomyosarcoma: the cost of cure / M.C. Stevens G. // *Lancet Oncology*. – 2005. – Vol. 6, N 2. – P. 77-84. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)01733-X.

40. Walterhouse, D. Optimal management strategies for rhabdomyosarcoma in children / D. Walterhouse, A. Watson // *Pediatric Drugs*. – 2007. – Vol. 9, N 6. – P. 391-400. DOI: 10.2165/00148581-200709060-00006.

41. Walterhouse, D.O. Local control and outcome in children with localized vaginal rhabdomyosarcoma: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group / D.O. Walterhouse, J.L. Meza, J.C. Breneman et al. // *Pediatric Blood and Cancer*. – 2011. – Vol. 57, N 1. – P. 76-83. DOI: 10.1002/pbc.22928.

42. Walterhouse, D.O. Reduction of cyclophosphamide dose for patients with subset 2 low-risk rhabdomyosarcoma is associated with an increased risk of recurrence: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group / D.O. Walterhouse, A.S. Pappo, J.L. Meza et al. // *Cancer*. – 2017. – Vol. 123, N 12. – P. 2368-2375. DOI: 10.1002/cncr.30613.

43. Wolden, S.L. Local Control for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma: Results From D9803 According to Histology, Group, Site, and Size: A Report From the

Children's Oncology Group / S.L. Wolden, E.R. Lyden, C.A. Arndt et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2015. – Vol. 93, N 5. – P. 1071-1076. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.08.040.

44. Womer, R.B. Bladder/prostate rhabdomyosarcoma: miles to go before we sleep / R.B. Womer, H.M. Synder // Journal of Urology. – 2006. – Vol. 176, N 4 (Pt. 1). – P. 1278-1279. DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.050.

45. Wu, H.Y. Genitourinary rhabdomyosarcoma: which treatment, how much, and when? / H.Y. Wu, H.M. Snyder, R.B. Womer // Journal of Pediatric Urology. – 2009. – Vol. 5, N 6. – P. 501-506. DOI: 10.1016/j.jorol.2009.06.011.

46. Zhan, X. Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of Chinese patients with genitourinary embryonal rhabdomyosarcoma / X. Zhan, S. Zhang, B. Cao et al. // World Journal of Surgical Oncology. – 2015. – Vol. 13. – P. 190. DOI: 10.1186/s12957-015-0574-x.